

DIE TRANSFUSIONSHEPATITIS

**Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis an der
I. Medizinischen Universitätsklinik München im Jahre 1965**

Karsten v. Menges

**München
1968**

1971

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

DIE TRANSFUSIONSHEPATITIS

Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis an der
I. Medizinischen Universitätsklinik München im Jahre 1965

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karsten v. Menges

aus Königsberg/Ostpr.

München 1968



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. STICH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 2. 1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG, DEFINITION und DIAGNOSE	1
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	5
1. Methodik	5
2. Ergebnisse	6
Anhang: Kasuistik	8
C. BESPRECHUNG	11
1. Münchner Ergebnis	11
2. Allgemein	13
a) Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis	13
b) Die Inzidenz der anikterischen Transfusionshepatitis	15
c) Anteil der Transfusionshepatitis an der Virushepatitis	
d) Faktoren, die die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis beeinflussen	18
e) Das Hepatitisrisiko der verschiedenen Blutfraktionen	24
f) Immunologie	25
g) Blutspender, die das Virus B übertragen können	36
h) Prognose der ikterischen Transfusionshepatitis	37
i) Die posttransfusionelle anikterische Hepatitis	42
j) Differentialdiagnose der Virushepatitiden	46
k) Kann auch das Virus A Transfusionshepatitiden verursachen?	49
l) Verhütung der Transfusionshepatitis	52
m) Erfassung leberkranker Virusträger unter den Blutspendern	53
n) Erfassung lebergesunder Virusträger unter den Blutspendern	60

o) Versuche, das Hepatitisvirus im gewonnenen Spenderblut zu inaktivieren	62
p) Gamma-Globulin-Prophylaxe	63

D. ZUSAMMENFASSUNG	66
--------------------	----

a) Münchner Ergebnis	66
b) Allgemein	66

E. LITERATUR	75
--------------	----

A. EINLEITUNG, DEFINITION UND DIAGNOSE

Das Auftreten einer Hepatitis nach Übertragung von Blut wurde erstmals 1938 von R. und W. JUNET (75) beschrieben. Das damalige Wissen ließ lediglich Vermutungen über eine etwaige Kausalität dieser beiden Vorgänge zu. Erst durch das Auftreten zahlreicher "Impfhepatitiden" wurde der Verdacht auf eine mögliche Zuordnung beider Faktoren geweckt.

Im Jahre 1937 war FINDLAY und Mc CALLUM eine Häufung von Hepatitisfällen nach Gelbfieberimpfungen aufgefallen, wobei die Erkrankungen meist erst einige Monate nach dem Impftermin auftraten (37); dieselbe Beobachtung hatten schon 1885 LÜRMANN in Bremen und JEHN in Merzig nach Pockenschutzimpfungen gemacht (98, 72). Nun wurden kleinere Hepatitisepidemien auch nach Verimpfung von Mumpsrekonvaleszentenserum (107, 10), Masernrekonvaleszentenserum (99) und Pappataciefieberserum (152) aus allen Teilen der Welt gemeldet. Im Jahre 1942 traten 28 585 Ikterusfälle bei amerikanischen Soldaten auf, die zuvor mit Gelbfiebertvaccinen geimpft worden waren (107).

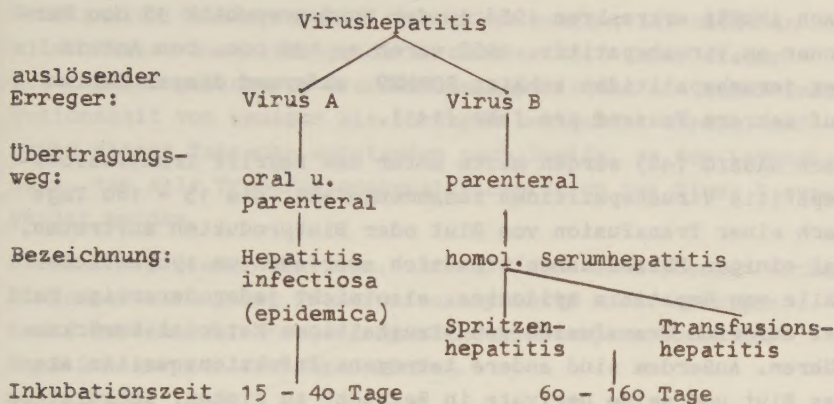
Das Verbindende aller dieser Beobachtungen war, daß die verwendeten Impfstoffe kleinste Beimengungen von menschlichem Serum oder Lymphe enthielten. Wurden diese Zusätze weggelassen, so traten keine oder nur noch sehr wenig Hepatitisfälle auf. Die Erkrankten wiesen i.a. Inkubationszeiten von mehreren Monaten Dauer auf, während sie bei der Hepatitis epidemica meist nur einige Wochen beträgt. Da auch in klinischer, epidemiologischer und immunologischer Hinsicht Abweichungen von dieser Krankheitsform vorlagen, folgerte FINDLAY (36), daß für die Auslösung dieser Hepatitiden ein anderes Virus als das der epidemischen Gelbsucht verantwortlich sein müsse. Der Erreger mußte nach allen Erfahrungen im menschlichen Blut vermutet werden. Erstmals entstand der Verdacht auf eine mögliche Hepatitisübertragung durch Bluttransfusionen.

Während bis 1943 keine Zusammenhänge zwischen Transfusionen und später auftretender Hepatitis erkannt wurden (34), ein

Umstand, an dem das Bestehen einer recht langen Inkubationszeit mitschuldig gewesen sein dürfte, setzten nun gezielte Nachforschungen ein. Die Vermutungen, daß ein Hepatitisvirus mit besonderen Eigenschaften im menschlichen Blut vorkommen könne und für das Auftreten mancher posttransfusionellen Gelbsucht verantwortlich zu machen sei, wurden sowohl durch Beobachtungen im 2. Weltkrieg als auch bei Freiwilligenversuchen (59) vollständig bestätigt.

Besonders auf seiten der Alliierten wurde die Bluttransfusion häufig bei Verwundeten angewendet. Nach einer Statistik von BRADLEY (15) erkrankten von 1316 Verwundeten, die eine Transfusion erhalten hatten, 124 an Hepatitis (9%) - 17 von ihnen starben. Von 6350 Verwundeten dagegen, die nicht transfundiert worden waren, erkrankten nur 6 an Gelbsucht (0,09%). Ein Todesfall infolge Hepatitis trat in dieser Gruppe nicht auf.

Die Hepatitisinzidenz zeigte gewisse Schwankungen, die sich hauptsächlich auf die Art der verwendeten Blutfraktion zurückführen ließen. So berichteten SBOROV et al. (145), daß im Koreakrieg nach Transfusion von gepooltem Plasma allein oder zusammen mit Vollblut in 22% der Fälle eine Gelbsucht auftrat gegenüber 3,6% bei Vollblut allein. - 1953 setzte die Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation den Begriff Virushepatitis fest; sie gliedert sich in die Hepatitis infectiosa - verursacht durch Virus A und die Serumhepatitis - hervorgerufen durch Virus B (155). Die Begriffe Virus A und B wurden erstmals von Mc CALLUM angewandt (ref. 137) und sind rein formal aufzufassen, da über diese Viren auch im Augenblick nicht allzuviel bekannt ist. Auch die Inkubationszeiten wurden festgelegt.



Tab. 1: Die Virushepatitis und ihre Unterarten.

Trotz der fortschreitenden Kenntnis über das Hepatitisrisiko der Bluttransfusion stiegen die Transfusionszahlen weiter an; dazu trägt einmal der Umstand bei, daß die gemeldeten Inzidenzzahlen stark schwanken und nicht selten sehr gering beziffert werden; weiterhin verstärkt auch die Tatsache, daß die posttransfusionellen Hepatitiden erst nach Wochen oder Monaten auftreten, also meist nach der Spitalentlassung, die Neigung, bei Verordnung von Transfusionen deren Gefahr zu unterschätzen (48).

Welches Ausmaß die therapeutische Verordnung der Bluttransfusion und das damit verbundene Hepatitisrisiko angenommen haben, zeigen einige Zahlen aus den USA. Das Committee of Joint Blood Council, Washington, (1957) schätzt, daß in den USA jährlich 5 Millionen Transfusionen durchgeführt werden (136).

Nach einer Mitteilung von GIBSON (40) wurden 1963 in den Vereinigten Staaten 5 - 6 Millionen Einheiten Blut gewonnen und insgesamt etwa 1,8 Millionen Empfängern transfundiert. Nach Schätzungen von BANG et al. muß dabei mit dem Auftreten von 15 000 - 100 000 Transfusionshepatitiden pro Jahr gerechnet werden (9).

Nach ANDERS erkrankten 1956 in der Bundesrepublik 95 000 Personen an Virushepatitis. 1957 waren es 135 000. Den Anteil der Serumhepatitiden schätzt ROEMER aufgrund dieser Zahlen auf mehrere Tausend pro Jahr (141).

Nach HÄSSIG (48) werden heute unter dem Begriff Transfusionshepatitis Virushepatitiden zusammengefaßt, die 15 - 180 Tage nach einer Transfusion von Blut oder Blutprodukten auftreten. Bei einigen Fällen handelt es sich aber auch um sporadische Fälle von Hepatitis epidemica, also nicht jeder derartige Fall ist auf eine Transfusion von virushaltigem Material zurückzuführen. Außerdem sind andere iatrogene Infektionsquellen als das Blut und seine Derivate in Betracht zu ziehen. Inokulation durch viruskontaminierte Instrumente und Spritzen, Schnepfer, Impflanzetten oder zahnärztliche Behandlung, auch Rasierklingenverletzungen durch Spitalfriseurinnen kommen in Frage. Trotz dieser Einschränkungen steht fest, daß die überwiegende Mehrzahl posttransfusioneller Hepatitiden auf der Inokulation von virushaltigem Blut beruht. -

Nach STEINHARDT machen Transfusionshepatitiden etwa 50% aller Gelbsuchtfälle aus, die 2 - 6 Monate nach einer Blutübertragung auftreten (161). Die restlichen 50% posttransfusioneller Hepatitiden lassen sich verhältnismäßig leicht von dieser Erkrankungsform abgrenzen, wenn es sich um Patienten handelt, die in diesem Zeitraum an einem Stauungsikterus oder einem hämolytischen Ikterus erkrankten. Lag dagegen schon vor der Transfusion ein chronischer Leberschaden vor, so fällt die Entscheidung, ob es sich hier um ein Rezidiv oder um eine echte Infektion durch Virus B bei der Blutübertragung handelt, nicht immer leicht.

Noch schwieriger gestaltet sich die Differentialdiagnose der Transfusionshepatitis gegenüber anderen Virushepatitiden - dieses Problem soll später noch diskutiert werden. Eine Unterscheidung der Transfusionshepatitis von der epidemischen Gelbsucht aufgrund der verschiedenen Inkubationszeiten, wie sie nach den von der Weltgesundheitsorganisation festgesetzten

Richtzeiten (siehe Tabelle 1) möglich schien, ist nicht in allen Fällen zuverlässig, da in neuerer Zeit immer wieder ätiologisch gesicherte Transfusionshepatitiden mit einer Inkubationszeit von weniger als 60 Tagen beobachtet wurden. Aufgrund dieser Tatsache entstanden auch Zweifel an der Lehrmeinung, daß alle Transfusionshepatitiden durch das Virus B ausgelöst werden.

Die Klärung dieser Probleme, ohne die auch eine absolut sichere Diagnosestellung der Transfusionshepatitis nicht erfolgen kann, werden wohl erst erfolgreiche Züchtungsversuche der Hepatitisserreger erbringen können.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

Zunächst wurden alle Patienten ermittelt, die im Jahre 1965 während ihrer Behandlung an der I. Medizinischen Klinik in München eine oder mehrere Bluttransfusionen erhalten hatten. Den Betreffenden wurde - nicht vor Ablauf von mindestens 180 Tagen seit dem Transfusionstermin - ein Fragebogen zugeschickt. Darin wurde der Empfänger um Beantwortung der Frage gebeten, ob er im Verlauf eines halben Jahres, gerechnet vom Tag der Entlassung aus der I. Med. Klinik an, erkrankt sei und, wenn ja, um welche Art von Krankheit es sich handle. Es folgte im Fragebogen eine Aufzählung verschiedener Erkrankungen, die, zu Tarnungszwecken aufgeführt, auch die Frage nach dem Auftreten einer Gelbsucht enthielt. Die zutreffende Krankheit sollte angekreuzt und die Adresse des behandelnden Arztes genannt werden.

Von den Patienten, die eine Gelbsucht im entsprechenden Zeitraum angegeben hatten, wurden die Krankengeschichten beschafft und aufgrund der Unterlagen die Ätiologie der Erkrankung festgestellt.

Ebenso wurden die Krankengeschichten sämtlicher Transfusionsempfänger, die noch im Verlauf des Ermittlungsjahres an der I. Med. Klinik verstorben waren, auf das Vorkommen einer posttransfusionellen Hepatitis hin untersucht.

Lag allem Anschein nach eine Transfusionshepatitis vor, so wurde der betreffende Patient noch einmal angeschrieben bzw. gefragt, ob er in der Zeit vor seiner Erkrankung an Gelbsucht irgendwelchen Kontakt mit ikterischen Leberkranken gehabt habe, sei es nun in der Familie oder im Beruf. Auf diese Weise sollte zusätzlich die Diagnose Transfusionshepatitis differentialdiagnostisch gegen das Vorliegen einer epidemischen Gelbsucht abgesichert werden.

2. Ergebnisse

Im Jahre 1965 befanden sich 2895 Personen an der I. Med. Klinik in stationärer Behandlung. Von ihnen erhielten 320 Patienten (11%) mit einem durchschnittlichen Alter von 48,5 Jahren Bluttransfusionen, und zwar wurde in 30 Fällen nur eine einzige Einheit übertragen, in den übrigen Fällen je 2 und mehr - bis zu 63 Einheiten. Insgesamt wurden 2559 Einheiten transfundiert, damit entfielen auf jeden der 320 Blutempfänger im Durchschnitt 7,99 Einheiten. Die transfundierte Gesamtmenge betrug 1255 l Blut und Blutfraktionen, so daß jeder Patient durchschnittlich 3,9 l Blut erhielt. Die einzelnen Anteile der transfundierten Einheiten (berechnet auf die Gesamtmenge von 1255 l Blut) verteilten sich folgendermaßen:

Vollblutkonserven	844 l	(67%)
gewaschene Erythrocyten	174 l	(14%)
Plasmakonserven	114 l	(9,2%)
Thrombocytenkonzentrat	84 l	(6,7%)
Frischblut	23,5 l	(1,8%)
Humanalbumin	8,6 l	(0,7%)
Frischplasma	6,5 l	(0,5%)

Am häufigsten wurden Transfusionen ausgeführt bei Nierenerkrankungen (120 Fälle); danach folgten Blutkrankheiten

(85 Fälle), Herzkrankheiten (28 Fälle), Leberkrankheiten (26 Fälle), Carcinome (25 Fälle) und Magen-Darmerkrankungen (13 Fälle).

Von den ursprünglich 320 Transfusionsempfängern verblieben schließlich 138, die für eine Untersuchung auf das Auftreten posttransfusioneller Hepatitiden in Frage kamen. Der Verlust von 182 Fällen kam folgendermaßen zustande:

1.) Bei der Briefaktion nicht geantwortet:	32
2.) nicht verwertbare Antworten:	7
3.) in der Klinik innerhalb der Inkubationszeit (mit 180 Tagen angesetzt) verstorben:	85
4.) außerhalb der Klinik während der Inkubationszeit verstorben:	43
5.) Tod erst nach Ablauf der Inkubationszeit, aber keine Todesursache angegeben:	15

Insgesamt trat bei 14 der 138 Transfusionsempfänger im Zeitraum nach der Blutübertragung (10-180 Tage) eine Gelbsucht auf. In 10 der 14 Fälle konnte das Vorliegen einer Transfusionshepatitis mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden: Sechsmal lag ein Stauungsikterus vor, in 4 Fällen ausgelöst durch Lymphknotenschwellungen im Bereich des Leberhilus im Verlauf einer Erkrankung an Morbus Hodgkin, in einem Fall verursacht durch das Vorliegen eines Lebertumors im gleichen Gebiet; einmal war eine Leberzirrhose mit gleichzeitig bestehender Gallensteinblase ätiologisch. Bei zwei Patienten handelte es sich um einen hämolytischen Ikterus mit intermittierender Bilirubinämie. In zwei Fällen ging die Gelbsucht auf das Bestehen chronischer Hepatitiden zurück, bei denen es im Zeitraum nach der Transfusion zu einem akuten Schub gekommen war.

Bei den restlichen vier Patienten konnte in einem Fall (I.Sch.) mit einiger Sicherheit die Diagnose Transfusionshepatitis gestellt werden. Dagegen ließ sich bei drei Patienten die Ätiologie der aufgetretenen Gelbsucht nicht einwandfrei klären (siehe Kasuistik). Wenn auch das Vorliegen einer Transfusions-

hepatitis nicht mit Sicherheit auszuschließen ist, so sprechen doch einige Faktoren gegen diese Annahme.

Damit ergibt sich, daß von 138 Transfusionsempfängern, denen insgesamt 1062 Einheiten Blut oder Blutfraktionen übertragen worden waren, ein Patient an ikterischer Transfusionshepatitis erkrankte. Bezogen auf die Zahl der Empfänger sind das 0,72%, bezogen auf die Zahl der transfundierten Einheiten 0,094%.

Anhang: Kasuistik

1. Sch. I., geb. 13.11.75. Adams-Stokes'sche Anfälle.

Die Patientin war wegen eines totalen AV-Blocks in die Klinik eingeliefert worden. Am 6.6.1965 wurde ihr eine Plasmakonserven von 250 ccm transfundiert. Nach Implantation eines Schrittmachers an der Chirurgischen Universitätsklinik erhielt die Patientin nach ihrer Rückverlegung an die I. Med. Klinik am 30.6.65 eine Vollblutkonserven. Nach zufriedenstellendem Verlauf erfolgte am 29.7.65 die Entlassung. Am 5.10.65 nach Beginn mit grippalen Symptomen Auftreten eines intensiven Ikterus (Inkubationszeit: 121 oder 97 Tage). Auf dem Höhepunkt der Erkrankung waren die Bilirubinwerte auf 10 mg%, Thymol auf 6 E, Weltmann auf das 8. R. angestiegen, Takata (Mancke-Sommer) auf 52 mg% abgesunken. Die Transaminasen waren bis GOT 250 IE und GPT 150 IE erhöht. Nach sechswöchiger Behandlung (Cortison wurde nicht gegeben) langsames Abblässen des Ikterus mit allmählicher Besserung des subjektiven Befindens. Ein völliges Abklingen des Ikterus war in der Folgezeit nicht zu erzielen. Bei einer Kontrolluntersuchung nach Jahresfrist wurden weiterhin pathologische Bilirubinwerte (4 mg%), Labilitätstests und Transaminasen (GOT 45 IE; GPT 20 IE) festgestellt. Die Elektrophorese zeigte eine deutliche Dysproteinämie (bei normalem Gesamteiweiß - 6,9% - Albuminverminderung auf 44%, Gamma-Globulin-Anstieg auf 32,5%).

Am Vorliegen einer Transfusionshepatitis ist in dem beschriebenen Fall kaum zu zweifeln, möglicherweise waren allerdings die bei der Implantation des Schrittmachers an der Chirurgi-

schen Universitätsklinik vorgenommenen Transfusionen ätiologisch.

2. O. J., geb. 8.6.24. Chronische Enteropathie, Pankreasinsuffizienz, Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom.

Die Patientin hatte laut Anamnese schon 1955 eine Gelbsucht von drei Wochen Dauer gehabt, die zu Hause behandelt worden war. In den Jahren 1956 und 1957 traten, ausgelöst durch Gallensteine, Gallenkoliken auf. Am 12.3.1965 erhielt die Patientin 2x 250 ccm Plasmakonserven. 280 Tage später, am 20.1.66, erkrankte sie an einer schweren ikterischen Hepatitis, die als Serumhepatitis diagnostiziert wurde. Die Transaminasen erreichten bei dreimaliger Exacerbation im Abstand von mehreren Wochen jeweils Werte um 800 IE. Die Serumbilirubinwerte lagen zwischen 12 und 23 mg%. Der Thymoltest zeigte 14,1 E. Nach elf Wochen gingen Transaminasen und Bilirubin wieder auf normale Werte zurück.

In diesem Fall ist zu sagen, daß sich beim Vorliegen einer derart langen Inkubationszeit eine interkurrente Infektion durch Virus A oder B bei anderer Gelegenheit kaum ausschließen läßt, wenngleich in der Literatur posttransfusionelle Hepatitiden mit einer Inkubationszeit von 270 und sogar 300 Tagen beschrieben wurden (105). Es muß bei dem oben dargelegten Fall auch erwogen werden, ob die im Jahre 1955 zu Hause behandelte Gelbsucht der Patientin wirklich voll ausheilte oder ob es sich bei dem Ikterus Anfang 1966 nicht um das neuerliche Aufflackern eines für ausgeheilt gehaltenen Prozesses handelte.

3. R. O., geb. 4.10.15. Schwere Herzinsuffizienz, Kardiomegalie. Der Patient hatte 1938 eine Gelbsucht durchgemacht. Ab 1964 traten Zeichen einer chronischen Leberschädigung auf. Die Transaminasen erreichten Werte von 500 IE, gingen aber wieder in den Normbereich zurück, das Serumbilirubin lag zwischen 2,29 und 1,33 mg%, der Bromthaleintest war mit 34% stark pathologisch. Nachdem der Patient am 24.8.65 3x 500 ccm Plasmakonserven erhalten hatte, trat 127 Tage später ein Ikterus auf, der als Virushepatitis diagnostiziert wurde. Die GOT stieg auf

1427 IE, die GPT auf 566 IE, und die LDH zeigte 1024 E. Das Serumbilirubin betrug 7 mg%. Nach Gabe von Decortin (25 mg täglich) war eine rasche Besserung zu verzeichnen.

Gegen das Vorliegen einer Transfusionshepatitis und für einen akuten Schub bei bestehender chronischer Hepatitis spricht neben der raschen Wirkung des Decortin der Umstand, daß auch während des Ikterus die GOT stets höhere Werte zeigte als die GPT. Für eine sichere differentialdiagnostische Unterscheidung reichen aber beide Beobachtungen nicht aus.

4. W. R., geb. 26.1.50. Leukämie.

Im Jahre 1963 waren erste Anzeichen einer Leukämie aufgetreten.

1965 erhielt die Patientin an folgenden Terminen Bluttransfusionen (ausschließlich Vollblut):

3.2.:	4x 500 ccm
3.3.:	3x 500 ccm
20.4.:	2x 500 ccm
14.5.:	4x 500 ccm

Ab 10.5. kam es zu Magenbeschwerden und Erbrechen, am 19.5. wurde neben einer ausgeprägten Anämie eine Hepatitis diagnostiziert. Das Serumbilirubin betrug 1,72 mg%, die GPT stieg auf 46,4 IE, die GOT auf 18 IE, der Thymoltest ergab 2,1 E. Am 28.5. erfolgte die Entlassung. Bei einer Nachkontrolle am 22.6. wurden 1,95 mg% Serumbilirubin festgestellt, der Thymoltest zeigte 2,3 E. Am 5.7. war der Bilirubingehalt wieder normal.

Das junge Alter der Patientin in Verbindung mit der Tatsache, daß sie bisher keine Gelbsucht gehabt hatte, sowie der leichte Krankheitsverlauf sprechen für das Vorliegen einer epidemischen Hepatitis. Andererseits erscheint es nicht ausgeschlossen, daß der infolge der vielen Bluttransfusionen erhöhte Antikörperspiegel der Patientin den leichten Verlauf auch einer Transfusionshepatitis ermöglichte.

C. BESPRECHUNG

1. Münchner Ergebnis

Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis an der I. Med. Klinik in München im Jahre 1965 liegt mit Werten von 0,72% pro Empfänger bzw. 0,094% pro transfundierte Einheit verhältnismäßig niedrig, obwohl viele Massivtransfusionen durchgeführt wurden und auf jeden der 138 Transfusionsempfänger durchschnittlich 7,6 transfundierte Einheiten kamen. Diese Zahl liegt wesentlich über dem meist angegebenen Wert von 3-4 Einheiten pro Empfänger. So erhielt bei den Untersuchungsreihen von ALLEN und SAYMAN (6) jeder Patient im Durchschnitt 3,4 Bluttransfusionen, bei MIRICK et al. (110) waren es 4,4 und bei BEHRENDTS und STEINHARDT (11) 2,9 Transfusionen.

Da, wie später gezeigt werden soll, mit steigender Zahl der transfundierten Einheiten das Hepatitisrisiko für den Empfänger zunimmt, wären bei den großen Transfusionsmengen an der I. Klinik eher überdurchschnittlich hohe Inzidenzzahlen zu erwarten gewesen, wie sie zum Beispiel ALLEN und SAYMAN bei 157 Empfängern von je 7-9 Einheiten fanden. In dieser Gruppe erkrankten 5,4% an ikterischer Transfusionshepatitis, während die Inzidenz bei Patienten, denen durchschnittlich 3,4 Einheiten übertragen worden waren, 3% betrug.

Die Blutbank, die die I. Med. Klinik mit Transfusionsblut beliefert, führte am 1.1.1965 die routinemäßige Transaminasebestimmung bei Blutspendern ein. Spender mit einer Aktivität von mehr als 12 IE werden genauen Untersuchungen unterzogen und, wenn die Befunde eine Leberschädigung aufzeigen, ausgeschlossen. Außerdem werden Mehrfachübertragungen von Spendern nach dem Prinzip der rückläufigen Analyse ermittelt. Wird ein Spender mehr als einmal in irgendwelche Hepatitisfälle bei den Empfängern seines Blutes verwickelt, so erfolgt ebenfalls sein Ausschuß (133).

Es wird später an anderer Stelle gezeigt, daß beide Methoden die augenblicklich größtmögliche Sicherheit bieten, leber-

krank und lebergesunde Hepatitisvirussträger unter den Blutspendern zu erfassen. Da der Prozentsatz der Blutspender mit erhöhter GPT Aktivität in München mit 4,5% (mehr als 17 IE) und 3% (mehr als 20 IE) den durchschnittlich gefundenen Werten entspricht (122), ist anzunehmen, daß die niedrige Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis an der I. Med. Klinik mindestens zu einem Teil auf die sorgfältige Auswahl und Überwachung der Spender der beliefernden Blutbank zurückgeht.

Auffallend hoch ist der Anteil gewaschener Erythrocyten an der Gesamttransfusionsmenge von 1255 l, der noch vor dem der verwendeten Plasmakonserven liegt. Die neuesten Beobachtungen von HUGGINS lassen vermuten, daß eine Blutfraktion durch den Waschprozeß von etwa vorhandenen Hepatitisviren befreit wird (65). Andererseits müssen bei der Nennung der verhältnismäßig niedrigen Inzidenzzahl auch die Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose einer Transfusionshepatitis berücksichtigt werden. Sie führten dazu, daß in drei Fällen (siehe Kasuistik) die Ätiologie der posttransfusionellen Gelbsucht nicht mit zufriedenstellender Sicherheit festzustellen war, so daß, wenn auch mit Einschränkungen, das Vorliegen einer Transfusionshepatitis nicht auszuschließen ist. Werden die drei fraglichen Fälle in die Berechnungen einbezogen, so läge die Inzidenz bei 2,9 pro Empfänger bzw. 0,37% pro transfundierte Einheit und damit in einem als durchschnittlich zu bezeichnenden Bereich. Schließlich muß daran gedacht werden, daß die genannten Zahlen mit Hilfe katamnestischer Erhebungen ermittelt wurden, die eine Erfassung anikterisch verlaufender Transfusionshepatitiden nicht zulassen.

Die Untersuchung umfaßte mit 138 Transfusionsempfängern einen verhältnismäßig kleinen Kreis, da von den ursprünglich 320 transfundierten Patienten viele noch vor Ablauf der vollen Inkubationszeit von 180 Tagen gestorben waren.

Bei einem Großteil der Verstorbenen konnte die Todesursache ermittelt werden, posttransfusionelle Hepatitiden fanden sich nicht darunter. Dennoch wurde dieser Personenkreis nicht in die Berechnungen einbezogen, weil theoretisch mit der Möglich-

keit der Manifestation einer Transfusionshepatitis im noch ausstehenden Teil der Inkubationszeit gerechnet werden mußte.

Außerordentlich hoch war die Mortalität unter den Transfundierten. Von 320 Transfusionsempfängern im Durchschnittsalter von 48,5 Jahren waren nach Jahresfrist 160 nicht mehr am Leben, 128 von diesen Patienten waren noch vor Ablauf von 180 Tagen seit der letzten Transfusion verstorben. Dieser Umstand scheint die Annahme zu bestätigen, daß die Schwere der Grundkrankheit ganz wesentlich zu der hohen Letalität der Transfusionshepatitis beiträgt. Andererseits berichten ALLEN und SAYMAN, daß von 1481 Transfundierten im Alter von über 40 Jahren nur 0,9% starben, während gleichzeitig die Letalität der ikterischen Transfusionshepatitis in derselben Gruppe 23% betrug.

2. Allgemein

a) Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis

	Zahl d. transf. Pat.	Gelbsucht pro Empf.	Gelbsucht pro transf. Einheit %	Art d. transf. Einheiten
CREUTZFELDT et al. 1964 Freiburg	295	10 = 3,4%		(23)
CREUTZFELDT et al. 1966 Göttingen	472	16 = 3,3%	0,7	Vollblut (22)
BANG et al. 1959	1371	39 = 2,8%		(9)
GRADY u. CHALMERS 1964 Boston		171	0,06	Vollblut (43)
SHIMIZU u. KITAMOTO 1963 Tokio	175	10 = 5,7%*	0,52*	Vollblut (154)
MIRICK et al. 1965	816	33 = 4,04%	0,92	(110)
ALLEN u. SAYMAN 1962 Chicago	2547	77 = 3%	0,88	Vollblut (6) u. Plasma
KREBS u. SCHARENBERG 1959 Hamburg	403	11 = 2,7%	1,0	Vollblut (82) u. Serum
BEHRENDTS u. STEINHARDT 1961 Erlangen	6090	29 = 0,47%	0,16	Vollblut (11)

*) 1 Einheit = 200 cm³ (sonst 500 cm³)

Tab. 2: Die Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis

	Transfundierte Patienten	Anikter.H. pro Empf.%	Anikter.H.pro transf.Einh.%	
CREUTZFELDT et al. 1966 Göttingen	151 (bis 3 BK) 58 (> 3 BK)	8,0 (2,6) 15,5 (6,9)	7,1 1,4	(26)
SHIMIZU u. KITAMOTO 1963 Tokio	175	58,8 (5,7)	5,4 (0,52)	(154)
HAMPERS et al. 1964 Philadelphia	56	17,8	8,7 (0,05)	(51)
MIRICK et al. 1965	733	6,28 (4,04)	1,33 (0,92)	(110)
BK = Blutkonserve				

Tab. 3: Die Häufigkeit der anikterischen Transfusionshepatitis.
In Klammern: Vergleichswerte der ikterischen Verlaufs-
form

Die teilweise beträchtlichen Schwankungen der Inzidenzzahlen, wie sie Tabelle 2 zeigt, lassen sich auf eine Reihe verschiedener Faktoren zurückführen. Diese Faktoren üben teils einen in seiner Höhe meßbaren Einfluß auf die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis aus, zum Teil sind sie aber auch subjektiver und damit nicht genau bestimmbarer Natur.

Zur Gruppe der letzteren gehören Methode und Sorgfältigkeit, mit der die Spenderauswahl vorgenommen wurde, ebenso wie ein genaues Abwägen der differentialdiagnostischen Möglichkeiten, da sonst die Gefahr besteht, durch Hereinnahme nichttransfusionsell verursachter Hepatitiden die wahren Inzidenzzahlen zu verfälschen.

Auch dürfte eine Rolle spielen, ob die an posttransfusioneller Gelbsucht erkrankten Patienten durch katamnestische Erhebungen mit Hilfe einer Fragebogenaktion oder durch klinische Nachkontrollen aufgefunden wurden. Letztere Methode bietet bessere Überwachungsmöglichkeiten und damit eine sicherere Diagnosestellung, sie erlaubt zudem auch die Erkennung anikterisch verlaufender Fälle (26).

Um die Inzidenzzahlen objektiv vergleichen zu können, muß auch die Anwendung der gleichen Berechnungsmethode vorausgesetzt werden, das heißt, es kann entweder auf die Empfängerzahl bezogen werden oder auf die Anzahl der transfundierten Einheiten. Für einen echten Vergleich werden beide Zahlen benötigt, wie ein Beispiel aus Tabelle 2 zeigt: Die Inzidenz bei SHIMIZU und KITAMOTO liegt, bezogen auf die Empfängerzahl, über dem Durchschnitt; wird aber auf die Anzahl der transfundierten Einheiten bezogen, die infolge der geringeren Blutkonservengröße in Japan ziemlich hoch ist, so ergibt sich eine Zahl, die sogar unter dem Durchschnitt liegt. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Bestimmung der Inzidenzzahlen einigen individuell verschiedenen Methoden unterliegt, ist eine völlige Übereinstimmung der gefundenen Werte nicht zu erwarten, um so mehr, als auch noch andere, in der Größe ihres Einflusses jedoch meßbare Faktoren eine Rolle spielen (siehe später).

b) Die Inzidenz der anikterischen Transfusionshepatitis

Die in Tabelle 2 aufgeführten Zahlen geben das Problem der posttransfusionellen Hepatitis nicht in seiner vollen Bedeutung wider, weil nur die ikterisch verlaufenen Fälle berücksichtigt wurden. Um die wahre Frequenz der Transfusionshepatitis beurteilen zu können, müssen auch die Patienten, die die Erkrankung in ihrer anikterischen Verlaufsform durchmachen, einbezogen werden. Über die Häufigkeit dieser Verlaufsform gibt Tabelle 3 Aufschluß. Die Vergleichszahlen der ikterischen Fälle stammen aus Beobachtungsreihen, die von denselben Autoren zur gleichen Zeit und an den gleichen Krankenhäusern vorgenommen wurden.

Die Methoden zur Entdeckung der anikterischen Transfusionshepatitisfälle waren im großen und ganzen dieselben: Die Patienten wurden, gerechnet vom Termin der Transfusion, für den Zeitraum der Inkubationszeit, also 6 Monate lang, regelmäßig klinisch untersucht, wobei vor allem die Transaminasen bestimmt wurden; Transfusionsempfänger mit von vornherein überhöhten Werten wurden nicht berücksichtigt.

Nicht einheitlich war die Diagnosestellung "anikterische Transfusionshepatitis", da die obere Normgrenze der Transaminasenwerte verschieden hoch festgelegt wurde. Sie lag bei den japanischen Autoren bei 35 IE, während z.B. CREUTZFELDT Werte über 20 IE als pathologisch ansah.

HAMPERS et al. schätzen auf Grund ihrer Werte, daß auf 1 ikterische Transfusionshepatitis mehr als 100 anikterische Verläufe kommen, bezogen auf die Zahl der transfundierten Einheiten. SHIMIZU gibt dieses Verhältnis mit etwa 1:10 an; nach den Angaben von CREUTZFELDT ist die anikterische Verlaufsform etwa dreimal häufiger als die ikterische, wobei dieser Autor auf die Bedeutung der Anzahl der transfundierten Einheiten hinweist. Der Einfluß der Konservenzahl auf die Hepatitisfrequenz ist aus seinen Zahlen deutlich zu erkennen und soll noch besprochen werden.

Bei MIRICK schließlich liegt die Inzidenz der anikterischen Fälle nicht wesentlich über der der ikterischen. Allerdings dürfen die von ihm zur Diagnose verwendeten Lebertests in bezug auf die Genauigkeit nicht sehr hoch eingeschätzt werden. Nach übereinstimmenden Erfahrungen gelten Thymol- und Cephalintest als recht unspezifisch (7, 20, 144, 150) und damit wenig zuverlässig. Auch der Wert der SGOT Bestimmung zur Feststellung einer anikterischen Hepatitis wird zumindest von deutschsprachigen Autoren als dem der SGPT Bestimmung unterlegen bezeichnet (22, 138, 160).

Die Zuverlässigkeit, mit der die Serumtransaminasen anikterisch verlaufende Hepatitiden ohne sonstige klinische Manifestation anzeigen, konnte in den Fällen, in denen eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde, bestätigt werden (26, 51, 154).

Es lassen sich also im Augenblick noch keine endgültigen Zahlen über die Häufigkeit der anikterischen Transfusionshepatitis nennen, doch kann mit einiger Wahrscheinlichkeit schon jetzt gesagt werden, daß diese Verlaufsform wesentlich häufiger auftritt als die ikterische. Diese Tatsache ist insofern von

großer praktischer Bedeutung, als die anikterische Hepatitis infolge einer schwach ausgebildeten oder ganz fehlenden klinischen Symptomatik oft nicht erkannt und damit auch nicht behandelt wird, unter diesen Umständen aber leicht ins chronische Stadium übergehen kann.

CREUTZFELD (22) empfiehlt daher, bei allen Blutempfängern 6 Monate lang - vom Tag der Transfusion an gerechnet - in regelmäßigen Abständen die SGPT zu kontrollieren, um eine anikterische Hepatitis erfassen und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Die Anwendung der Serumtransaminasen hat es erlaubt, das Auftreten der anikterischen Hepatitis zahlenmäßig zu erfassen. Dadurch ist es möglich geworden, Angaben auch über die absolute Häufigkeit der posttransfusionellen Hepatitis zu machen, wie dies zum ersten Mal die Japaner SHIMIZU und KITAMOTO taten (154). Da eine Reihe von Faktoren die Inzidenzzahlen in starkem Maße beeinflussen, zeigen die bisher bekannten Werte starke Abweichungen. Je nach den wechselnden Umständen muß heute damit gerechnet werden, daß von 100 Transfusionsempfängern 10 (nach Zahlen von MIRICK et al.), 10 bzw. 22 (nach Zahlen von CREUTZFELDT), 18 (nach Zahlen von HAMPERS et al.) oder gar 65 an posttransfusioneller Hepatitis erkranken (nach SHIMIZU).

c) Anteil der Transfusionshepatitis an der Virushepatitis

Die folgenden Zahlen beziehen sich sämtlich nur auf die ikterisch verlaufenden Fälle.

Bei einer Studie über den Zeitraum von 1952-1962 fanden GRADY und CHALMERS (42) an 9 Bostoner Krankenhäusern 1347 Fälle epidemischer Gelbsucht und 251 Fälle Serumhepatitis. Von diesen 251 Patienten hatten 188 mit einiger Sicherheit eine Transfusionshepatitis. Das würde bedeuten, daß von den insgesamt 1598 Virushepatitiden 11,7% durch eine oder mehrere Bluttransfusionen verursacht worden waren.

Nach den Statistiken der HEPATITIS SURVEILLANCE UNIT (MOSLEY) hatten unter 4528 Patienten mit einer ikterischen Virushepatitis 224 oder 4,9% eine Transfusionshepatitis (114).

Wie aufgrund der wechselnden Inzidenzzahlen sowohl der posttransfusionellen als auch der epidemischen Gelbsucht nicht anders zu erwarten, ist also das zahlenmäßige Verhältnis der Virushepatitiden untereinander starken Schwankungen unterworfen.

d) Faktoren, die die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis beeinflussen

Wie zahlreiche Untersuchungen zeigen, beeinflußt die Anzahl der gegebenen Bluttransfusionen in sehr wesentlichem Maße die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis.

MIRICK et al. fanden bei 785 Patienten mit 1-5 Transfusionen eine Hepatitisinzidenz von 8% (davon 2,5% ikterische Fälle), bei 263 Patienten mit je 6-10 Transfusionen von 12,9% (3% davon ikterisch) und bei 57 Patienten mit mehr als 10 Transfusionen von 24,5% (7% ikterisch) (110).

Nach einer Mitteilung von HOLLAND et al. erkrankten von 154 Patienten, die bei Herzoperationen durchschnittlich 22 Einheiten Blut bekommen hatten, 8,4% an ikterischer Hepatitis, obgleich sie zum Teil durch Gamma-Globulin geschützt worden waren (63). CREUTZFELDT berichtet, daß die Inzidenz der ikterischen Hepatitis bei 288 Patienten, die im Durchschnitt 1,6 Konserven erhalten hatten, bei 2,0% lag, während sie bei 188 Patienten mit durchschnittlich 7,5 transfundierten Einheiten auf 5,3% anstieg. Dabei nahm aber das Hepatitisrisiko der einzelnen Blutkonserve ab, denn in der Patienten-Gruppe mit den Einzeltransfusionen entfielen auf 1000 transfundierte Einheiten 13 Gelbsuchtsfälle, während es in der Gruppe mit Massivtransfusionen nur 7 waren (22). Eine genaue Zuordnung der Hepatitisfälle zur Zahl der transfundierten Einheiten zeigen die Tabellen 4 und 5.

Zahl der Transfn. pro Empfänger	Empfänger	Ikt. Hepatitis bei den Empfängern %
1	800	1,4
2	572	2,7
3	218	3,2
4	323	2,5
5	135	6,7
6	96	8,3
7-9	157	5,4
10-20	125	5,8
20	41	7,8

Tab. 4: Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis
(nach ALLEN u. SAYMAN, 1962 Chicago) (26)

Zahl der Transfn. pro Empfänger	Empfänger	Hepatitis bei den Empfängern in %
1-4	39	38
5-8	45	58
9-12	37	72
13-16	23	83
17-20	11	82
21-25	11	82
25	9	88

Tab. 5: Häufigkeit der ikterischen und anikterischen Trans-
fusionshepatitis (nach SHIMIZU u. KITAMOTO, 1963
Tokio) (154)

Auch aus den Tabellen 4 und 5 ist zu ersehen, daß der Patient bei Massivtransfusionen in zunehmendem Maße der Gefahr ausgesetzt ist, eine Hepatitis zu bekommen. Das Hepatitisrisiko vergrößert sich zunächst praktisch linear zur wachsenden Transfu-

sionszahl (bei ALLEN et al. bis zur 6. Konserve), um dann, bei weiter zunehmender Zahl der transfundierten Einheiten, in immer schwächerem Maße anzusteigen. Diesem Verhalten entspricht graphisch (siehe Abb. 1 und 2 gestrichelte Linie) ein sich abflachender Verlauf der Inzidenzkurve nach zunächst steilem Beginn. Aus Tab. 4 geht hervor, daß nach Gabe von mir als 6 Blutkonserven das Hepatitisrisiko für den Empfänger zunächst abnimmt, um dann, nach Infusion von 10 und mehr Einheiten, wieder anzusteigen. Tab. 5 gibt allerdings keinen ähnlichen Anhaltspunkt für das Bestehen dieses sogenannten Grenzwertes. Neue Ergebnisse von CREUTZFELDT u. Mit. (26) decken sich im Prinzip mit den Erfahrungen von ALLEN und SAYMAN sowie KITAMO und SHIMIZU; jedoch fand der Autor einen Grenzwert bei der Anzahl von 3 Blutkonserven für die ikterische und 4 oder mehr Blutkonserven für die anikterische Verlaufsform. Die Verhältnisse werden deutlicher bei Betrachtung der Abbildungen 1 und 2, in denen neben der Hepatitisinzidenzkurve auch das Hepatitisrisiko der verschiedenen Blutkonservenzahlen dargestellt ist. Es ist klar ersichtlich, daß mit steigender Zahl der transfundierten Einheiten jeder dieser Einheiten ein stetig abnehmendes Hepatitisrisiko zuzuordnen ist. Damit bestätigen die Angaben von ALLEN und SAYMAN sowie SHIMIZU und KITAMOTO die Beobachtung von CREUTZFELDT, daß bei Massivtransfusionen das Hepatitisrisiko der einzelnen Konserve abnimmt. Diese Beobachtung erklärt gleichzeitig auch den - nach zunächst steilem Anstieg - später mehr sistierenden Verlauf der Hepatitisinzidenzkurve bei zunehmender Transfusionszahl. Die Ursache dieses Phänomens ist bisher unbekannt. HÄSSIG (48) vermutet, daß mit steigender Transfusionszahl durch die gleichzeitige Inokulation von Antikörpern schließlich eine gewisse immunologische Stabilität beim Empfänger erreicht wird, eine Möglichkeit, auf die auch schon WELLER (174), wenn auch in einem anderen Zusammenhang, hingewiesen hat.

Praktisch bedeuten diese Beobachtungen, daß Empfänger von etwa 6 Blutkonserven bzw. der entsprechenden Menge Frischblut einem ungefähr 6mal größeren Hepatitisrisiko ausgesetzt werden, als dies bei der Infusion von nur einer Einheit der Fall wäre.

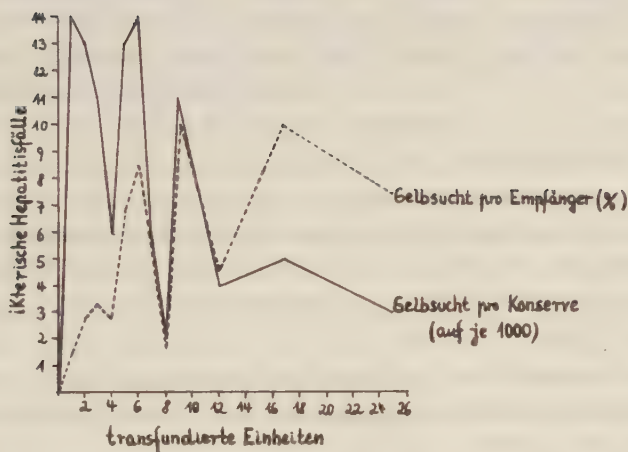


Abb. 1: Hepatitisrisiko (nur ikt. Fälle) bei steigender Zahl der transfundierten Einheiten.
Für den Empfänger: ----- Der einzelnen Konserve: ———
(nach Angaben von ALLEN u. SAYMAN)

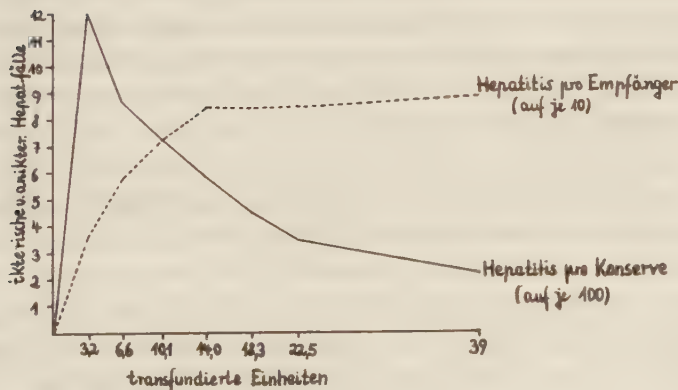


Abb. 2: Hepatitisrisiko (ikt. und anikt. Fälle) bei steigender Zahl der transfundierten Einheiten.
Für den Empfänger: ----- Der einzelnen Konserve: ———
(nach Angaben von SHIMIZU und KITAMOTO)

(nach den Angaben von ALLEN und SAYMAN). Werden noch mehr Einheiten transfundiert, so steigt die Gefahr für den Empfänger nicht mehr in demselben Maße, also praktisch linear zur Transfusionszahl an, sondern in einem immer schwächer werdendem Grad. Dieser Punkt, an dem die Hepatitisinzidenzkurve nach zunächst steilem Anstieg in einen flacheren Verlauf übergeht, wird durch den Grenzwert bezeichnet. -

Der Grad der Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Hepatitisvirus stellt einen weiteren Faktor dar, der die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis in starkem Maße beeinflusst und wohl für manche Schwankung der Inzidenzzahlen verantwortlich gemacht werden muß.

Es ist bisher keine Methode bekannt, die die sichere Erfassung von Trägern des Hepatitisvirus gestatten würde. Daher ist es schwierig, nähere Angaben zu machen.

In den USA wird die allgemeine Durchseuchung mit Virus B auf 2-3% der Bevölkerung geschätzt (41), während sie angelsächsische Autoren auf 5-10% veranschlagen (ref. 137). Der Anteil der Virushepatitisträger, also von Personen, die das Virus B oder A in ihrem Blut führen, wird von STOKES auf 0,5-6% (163), von HAVENS auf 0,5% (55) und von SAWYER und CAPPS auf 6-10% (ref. 57) geschätzt. Genauere Angaben, in welchem Ausmaß die Bevölkerung und damit auch die Blutspender mit dem Hepatitisvirus durchseucht sind, wird wohl erst die Einführung zuverlässiger immunologischer Tests ermöglichen.-

Nicht nur Methode und Sorgfältigkeit der Spenderauswahl können sich auf das Ausmaß der Transfusionshepatitisinzidenz auswirken, es scheint auch von Bedeutung zu sein, ob es sich um Freiwillige oder Berufsspender handelt.

Hauptsächlich von amerikanischen Autoren wird immer wieder auf das erhöhte Hepatitisrisiko nach Verwendung des Blutes von Berufsspendern hingewiesen (GRADY (43), BANG (9), ALLEN und SAYMAN (6, 5)). Ursächlich dürfte daran der Umstand schuld sein, daß diese, um nicht von Spenden ausgeschlossen zu werden, häufig Vorkrankheiten verschweigen.

Im Gegensatz dazu führen OLSON et al. den außerordentlich niedrigen Prozentsatz posttransfusioneller Hepatitiden an ihrer Klinik (0,016% nach 12055 Transfusionen) auf die Tatsache zurück, daß 75% ihres Spenderstammes besser kontrollierbare Berufsspender sind (126).-

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Art der verwendeten Blutfraktion die Hepatitisinzidenzzahlen post transfusionem beeinflußt. So spielt es z.B. eine Rolle, ob gepooltes Plasma von mehreren hundert Spendern oder von einem Einzelspender transfundiert wurde.

Dagegen ergaben die Untersuchungen von CREUTZFELDT u. Mitarb. (26), ALLEN und SAYMAN (6) sowie MIRICK et al. (110), daß weder Alter, Rasse noch Geschlecht des Empfängers einen Einfluß auf die Häufigkeit der posttransfusionellen Hepatitis ausüben.

Zusammengefaßt seien noch einmal die Faktoren genannt, die auf das Ausmaß des Zustandekommens posttransfusioneller Hepatitiden einen bestimmten Einfluß nehmen und die damit für stärker abweichende Inzidenzzahlen verantwortlich gemacht werden müssen: Neben den individuell abweichenden Methoden bei der Auffindung von Patienten nach Bluttransfusionen, der Spenderauswahl, der differentialdiagnostischen Abgrenzungen des Krankheitsbildes und der Berechnungsmethoden spielen hier besonders die Zahl der transfundierten Einheiten, der Grad der Durchseuchung der Bevölkerung und damit auch der Blutspender sowie die Frage, ob das Blut von Freiwilligen oder Berufsspendern stammt, und die Art der verwendeten Blutfraktion eine wichtige Rolle.

Starke Inzidenzschwankungen der posttransfusionellen Hepatitis müssen unter diesen Umständen als eine logische Folge angesehen werden, so, wenn HÄSSIG für die Schweiz eine Inzidenz von 0,1-0,2% nennt (49), SHIMIZU in Tokio dagegen Werte von 5,7% findet oder für die USA Zahlen genannt werden, die zwischen 0,26 und 4,04% liegen (MOSLEY (114)).

e) Das Hepatitisrisiko der verschiedenen Blutfraktionen

Wie zahlreiche Beobachtungen in der Praxis wie auch bei Freiwilligenversuchen ergeben haben, besteht ein Hepatitisrisiko für den Empfänger bei der Transfusion von Vollblut, sämtlichen Arten von Plasma, bei Serum, Erythrocyten, Thrombin, Fibrinogen und Zink-gefälltem Gamma-Globulin.

Frei von Hepatitisvirus können im Augenblick Humanalbumin und durch Äthanolfraktionierung gewonnenes Gamma-Globulin hergestellt werden.

Die Inzidenzzahlen nach Übertragung von Vollblut wurden genannt. Für Plasma in trockener und flüssiger Form wurden vor allem früher wesentlich höhere Inzidenzzahlen der Transfusionshepatitis beschrieben als nach Vollblut. Das liegt an der Verwendung von Pools für die Herstellung von Plasmakonserven, denn das Blut eines einzigen Keimträgers kann einen derartigen Pool verseuchen (171). Das bedeutet, daß mit wachsender Poolgröße das Hepatitisrisiko für den Empfänger zunimmt (49, 91, 119). So stieg z.B. im Koreakrieg die Hepatitisinzidenz nach Verwendung von Plasma aus Riesenspenderpools (200-800 Spender) zeitweilig auf 22%, während sie bei Vollblut nur 3,6% betrug (145).

Die verschiedenen Behandlungsmethoden, die angewandt wurden, um das Hepatitisvirus im Plasma zu inaktivieren, sollen später noch erörtert werden. Sie haben jedoch übereinstimmend keinen durchschlagenden Erfolg gebracht, so daß nur die Möglichkeit bleibt, die Poolgrößen herabzusetzen oder besser: Abkehr von der Methode des Poolens und Verwendung von Einzelspenderplasma. Diese Methode wurde vom Blutspendedienst des Schweizer Roten Kreuzes in Bern 1955 eingeführt. Nach Mitteilung HÄSSIGs (50) entspricht das Hepatitisrisiko dieses Trockenplasmapräparates demjenigen von Vollblut.

Serumkonserven werden in den USA, England und der Schweiz nicht verwendet (82). AUERSWALD (8) und MATTHES (104) hielten sie zunächst für ungefährlich, da das Hepatitisvirus B am Fibrinogen und antihäophilem Globulin haften soll (nach DAVIDSON,

MURRAY und RATNER, also an Fraktionen, die die Serumkonserve nicht mehr enthält.

Meldungen von MADSEN aus Kopenhagen über eine Hepatitisinzidenz von 3-4% nach Übertragung von Serumkonserven und von WALSH und WARD aus Sydney, die bei 2,5% der Empfänger von Serum eine ikterische Hepatitis beobachteten, widerlegten diese Annahme (ref. 82).

Auch die Übertragung von konzentrierten Erythrocytenmassen (HAVENS), COHNs Faktor IV (HSIA, KENNEL und GELLIS) (155) und Thrombin (PORTER et al. (155); LESSER (94)) kann eine Hepatitis verursachen.

Nach den bisherigen Meldungen scheint die Übertragung von Fibrinogen mit einem besonders hohen Hepatitisrisiko verbunden zu sein. Es wurden Erkrankungsziffern von 6-35%, in einem Fall sogar von 55% beobachtet (101).

Eine Sonderstellung nimmt Zink-gefälltes Gamma-Globulin ein. Es kann den Empfänger hauptsächlich gegen die epidemische Hepatitis schützen, gleichzeitig aber auch eine Transfusionshepatitis verursachen (164). Es sollte daher nicht mehr verwendet und durch Kälte-Äthanol-fraktioniertes, virusfreies Gamma-Globulin ersetzt werden. Wahrscheinlich wird das Hepatitisvirus bei dieser Herstellungsart durch die Fraktionierung entweder aus der Gamma-Globulin-Fraktion herausgewaschen oder inaktiviert.

Humanalbumin erträgt schadlos eine 10stündige Erwärmung auf 60°C. Danach kann es erfahrungsgemäß als hepatitissicher angesehen werden, da diese Pasteurisation ausreichend scheint, um in der Lösung vorhandene Hepatitisviren zuverlässig zu inaktivieren (48).

f) Immunologie

Die Krankheitsbilder der Hepatitis epidemica und der Serumhepatitis sind sich außerordentlich ähnlich, dementsprechend schwierig ist die Differentialdiagnose, wie noch gezeigt wer-

den soll. Zudem ist es gesichert, daß Virus A auch parenteral übertragen werden kann und nicht wenige Transfusionshepatitiden eine für das Virus B uncharakteristisch kurze Inkubationszeit zeigen. Der Verdacht liegt nahe, daß ein Teil dieser Hepatitiden durch parenteral übertragenes Virus A verursacht wurde. Aus diesen Gründen und weil zu Züchtungsversuchen bisher stets das Virus A verwendet wurde, soll im folgenden auf die Eigenschaften auch dieses Virus näher eingegangen werden.

1942 gelang SIEDE und Mitarbeitern (157, 156) mit der geglückten Überimpfung bakterienfreier Filtrate von Hepatitiskranken auf Hühnerembryonen, die dadurch in bis zu 8 Passagen zum Absterben gebracht wurden, der erste Hinweis auf die Virusnatur des Hepatitisserreger. ESSEN und LEMBKE (35) konnten einige Jahre später das infektiöse Agens aus der 3. und 4. Bruteipassage auf Freiwillige übertragen. PRIMAVESI (131) gelang es, nach Überimpfung eines Stuhlfiltrates von Hepatitiskranken auf bebrütete Hühnereier in der Leber dieser Hühnerembryonen charakteristische histologische Veränderungen nachzuweisen. Dieser "Embryonallebertest" (ELT) fiel bei 167 Stuhlproben von Hepatitispatienten in 77% der Fälle positiv aus.

In neuerer Zeit berichteten KUBELKA (89) und RIGHTSEL et al. (139) über die gelungene Isolierung des Virus A. RIGHTSEL vermutet aufgrund von Freiwilligenversuchen, daß mehrere Spielarten dieses Virus existieren.

Virusnachweis gelang auch in Gewebeskulturen, die mit gepooltem Plasma Hepatitiskranker infiziert worden waren (127). Freiwillige, aus verschiedenen Quellen mit Virus B infiziert, entwickelten Antikörper gegen diesen Erreger. Seren von Kranken mit epidemischer Hepatitis konnten das Virus nicht regelmäßig neutralisieren. Die Versuche sind kostspielig, zeitraubend und ohne weitere Freiwilligenversuche schwer durchführbar, so daß bis zu ihrer routinemäßigen Anwendung noch einige Zeit vergehen dürfte. Sie eröffnen aber große Möglichkeiten, wie z.B. die Erfassung stiller Keimträger, deren Erkennung und Ausschluß vom Blutspenden die Inzidenz posttransfusioneller Hepatitiden entscheidend senken könnte.

	Virus A	Virus B
<u>Wirtsempfänglichkeit:</u>	Eindeutig gesichert nur für den Menschen	
<u>Virusgröße:</u>	12 - 18 m μ	etwa 26 m μ
<u>Infektionsweg:</u>	oral und parenteral	parenteral (iv, sc, im)
<u>Hitzeresistenz</u>		
übersteht:	4-6 Std. Erhitzung auf 60°C	mehr als 4 Std. Erhitzung auf 60°C
Inaktiviert bei:	10 Std. Erhitzung auf 60°C	
<u>Infektiöse Menge:</u>	0,001 ml - 0,0005 ml Gesamtblut	
<u>Inkubationszeit</u>		
WHO 1953:	15-40 Tage	60-160 Tage
Beobachtete Fälle:	8-56 Tage	12-210 Tage
<u>Virusvorkommen:</u>	Stuhl	bisher nicht bewiesen
	Blut	+
	Urin ?	bisher nicht bewiesen
<u>Zeitraum des Virusvorkommens</u>		
Im Stuhl: in der Ikbzt: 3-4 Wochen nach der Infektion		-
in der akuten Phase +		-
Im Blut: in der Ikbzt. 2-3 Wochen nach der Infektion		+ in der gesamten Ikbzt.
in der akuten Phase +		-
andauernde Virämie bei chron. Hepatitis:	sehr wahrscheinl.	sehr wahrscheinl.
chronische Virämie bei völlig Gesunden (stille Keimträger)	?	sehr wahrscheinl.
<u>Immunität:</u>		
homologe	vorhanden, aber nicht in allen Fällen	wahrscheinlich vorhanden
heterologe	keine	keine

Tab. 6: Eigenschaften des Virus A und des Virus B

Auch die Herstellung von Impfstoffen und Vakzinen scheint möglich, ebenso eine sichere Differentialdiagnose zwischen Hepatitis epidemica und Serumhepatitis.

Die Wirtsempfänglichkeit ist bisher eindeutig gesichert nur für den Menschen (123, 155). Das bedeutet, daß Freiwilligenversuche nur unzulänglich durch Tierversuche ersetzt werden können. Immerhin wurden bei einigen Tierarten wie Kanarienvögeln, Hühnerembryonen, Mäusen und Meerschweinchen ähnliche pathologisch anatomische Veränderungen der Leber nach Infektion des Hepatitisvirus gefunden (89, 131, 155).

Die Größe des Virus A wurde von RIGHTSEL (139) mit Hilfe von Ultrafiltration, Ultrazentrifugierung und dem Elektronenmikroskop bestimmt. HAVENS (55) fand, daß das - bisher nicht isolierte - Virus B eine Gradecolmembran mit einer durchschnittlichen Porengröße von 52 m μ passierte, was für eine Größe von 26 m μ oder weniger spricht.

Über die Infektionswege der beiden Hepatitisviren besteht allgemeine Übereinstimmung. Diskutiert wird noch die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung des Virus B, wie sie STOKES et al. in einem Fall beschrieben haben (ref. 55).

WILSON (176) hält sie für möglich und verweist in diesem Zusammenhang auf die Entstehung einer Leberzirrhose bei Kindern. Nach SHERLOCK (153) zeigen Neugeborene von Müttern, die an Hepatitis erkrankten, normalerweise keine Zeichen einer Mitinfektion.

HUTCHINSON et al. (66) sahen nach einer intrauterinen Bluttransfusion eine Gelbsucht sowohl beim Neugeborenen als auch bei der Mutter. Sie vermuten, daß der Spender Keimträger war, durch die Transfusion den Foeten direkt infizierte und das Virus nach Überschreiten der Plazentarschranke auch in den mütterlichen Kreislauf gelangte.

Die Angaben über die Thermoresistenz der Hepatitisviren differieren nicht unerheblich. So gehen ESSEN und LEMKE (35) an, daß das Virus A 1stündiges Erhitzen auf 59°C nicht über-

lebt habe. Nach Mitteilungen von HAVENS und OLIPHANT (ref. 35, 123) wurde das Virus durch 30-60 Minuten langes Erhitzen auf 56°C nicht abgetötet.

Bei Beurteilung dieser Frage muß der Grad der Virusisolierung mitberücksichtigt werden. Es wurde wiederholt auf die Schutzfunktion einer Eiweißumhüllung des Virus beim Erhitzen hingewiesen, z.B. durch angetrocknete Blutreste (140, 158). Der in der Tabelle aufgeführte Wert für die Hitzeresistenz des Virus B (141) bezieht sich nicht auf das isolierte, sondern auf das im Plasma enthaltene Virus.

Mit großer Sicherheit werden beide Viren durch 10stündiges Erhitzen auf 60°C inaktiviert, denn derartig behandeltes Humanalbumin hat sich bei Transfusionen als zuverlässig hepatitis-sicher erwiesen (48, 140).

In Kanülen, Spritzen und anderen Instrumenten muß immer mit einer Eiweißumhüllung etwa vorhandener Hepatitisviren gerechnet werden (46, 60, 162). Ein Auskochen der Instrumente in Wasser, wie es die Weltgesundheitsorganisation noch 1953 für ausreichend hielt, dürfte zur sicheren Abtötung des Virus nicht genügen (143).

Der einzig sichere Schutz bei etwa infizierten Instrumenten liegt in einer sofortigen mechanischen Reinigung nach dem Gebrauch mit anschließender Heißluftsterilisation oder Autoklavieren.

Wie die Tabellenwerte zeigen, reichen äußerst kleine Mengen Blutes von einem Hepatitisvirussträger zur Infizierung aus (HAVENS ref. bei 153, 155). Wie DRAKE et al. berichteten, können menschliche Seren 1 Million infektiöser Einheiten oder mehr pro ml (30) enthalten.

Die von der Weltgesundheitsorganisation festgesetzten Richtzeiten würden eine Differentialdiagnose zwischen der epidemischen und der Serumhepatitis aufgrund der Dauer der Inkubationszeit ermöglichen. Aufgrund neuerer Beobachtungen (114, 48, 55, 22, 114, 155, 6, 43, 9) steht aber fest, daß etwa ein Drittel aller Transfusionshepatitiden Inkubationszeiten von weniger als 45 Tagen aufweist. Auch bei anikterischem Verlauf scheinen die

Verhältnisse ähnlich zu sein (154, 51). Es wurde daher die Frage aufgeworfen, ob diese Fälle nicht durch parenteral übertragenes Virus A verursacht worden sein könnten.

Während also einerseits die Inkubationszeit der posttransfusio-nellen Hepatitis wesentlich unter 60 Tagen liegen kann, gibt es andererseits Beobachtungen, daß sie bei der epidemischen Hepa-titis die 40-Tagesgrenze überschreiten kann (ref. 142). Hier-bei spielt der Übertragungsweg keine Rolle, da die Inkubations-zeit nach oraler und parenteraler Übertragung des Virus A gleich lang ist (120, 38, 172, 139, 153).

Die Inkubationszeiten nach einer Infektion mit Virus A bzw. B überschneiden sich folglich im Bereich von etwa 10-60 Tagen. Praktisch bedeutet das: Tritt eine Gelbsucht in einem Abstand von weniger als 60 Tagen nach einer Transfusion auf, so läßt sich die Differentialdiagnose epidemische oder Transfusions-hepatitis bzw. Virus A oder B aufgrund der Länge der Inkuba-tionszeit nicht stellen. Liegt diese aber über 60 Tagen, wie das in der Mehrzahl der Fälle von posttransfusioneller Hepatitis zutrifft, so ist mit einiger Sicherheit Virus B ätiologisch (153).

Als obere Grenze für die Dauer der Inkubationszeit bei Serum-hepatitis werden im allgemeinen 180 Tage angegeben, aber auch hier kommen Ausnahmen vor. Es wurden Fälle beschrieben, bei denen zwischen Transfusion und Auftreten der Gelbsucht 210 Ta-ge (155), 230 Tage (6) oder gar 300 Tage (105) vergingen. Bei derartig langen Inkubationszeiten läßt sich allerdings die Möglichkeit einer kurzfristigen Infektion aus anderer Quelle, sei es nun durch Virus A oder B, kaum ausschließen, es sei denn, daß auch andere Personen nach Transfusion von Blut des-selben Spenders an Gelbsucht erkrankten.

Erschwerend bei der genauen Festlegung einer Inkubationszeit wirkt sich weiterhin aus, daß sich nicht immer der genaue In-fektionstermin feststellen läßt, so z.B. beim Vorliegen mehre-rer Transfusionen über einen längeren Zeitraum; zudem verläuft gerade bei der Serumhepatitis der Erkrankungsbeginn oft schlei-chend und damit zeitmäßig schwer bestimmbar.

Die Frage, inwieweit das Virus A für das Auftreten post-transfusioneller Hepatitiden mit kurzer Inkubationszeit verantwortlich gemacht werden kann, soll später diskutiert werden. Hier seien noch einige Faktoren genannt, die nach dem augenblicklichen Stand des Wissens einen Einfluß auf die Dauer der Inkubationszeit ausüben.

Es wurde auf die Möglichkeit von Virulenzschwankungen des Virus B hingewiesen (155), auch scheint es nicht ausgeschlossen zu sein, daß dieses Virus analog Virus A aus mehreren Spielarten mit jeweils verschiedenen Eigenschaften besteht (142, 164, 102). Ebenso dürften die Infektionsdosis (142, 102, 110) und die Resistenzlage des Transfusionsempfängers eine Rolle spielen, da eine Gruppe von Hepatitispatienten, die prophylaktisch 10 ml Gamma-Globulin erhalten hatte, wesentlich längere Inkubationszeiten als die Kontrollgruppe aufwies (32). Schließlich könnte auch die Antikörperzahl im Blut des Hepatitis-spenders die Dauer der Inkubationszeit beim Transfundierten und damit Infizierten beeinflussen (174).

Zusammengefaßt läßt sich feststellen, daß Transfusionshepatitiden mit kurzer Inkubationszeit auf einer Übertragung des Virus A beruhen mögen, sich aber auch genug andere Gründe für dieses Verhalten anführen lassen.

Die Meinungen über das Virusvorkommen im Blut bzw. Stuhl sind einheitlich (155, 153, 55). Die Viren zeigen auch bei anikterischem oder subklinischem Verlauf das gleiche Verhalten wie bei der ikterischen Hepatitis.

Bei Freiwilligenversuchen mit drei Strains des isolierten Virus A fanden RIGHTSEL et al. (139) bei den Erkrankten eine Virämie zwischen dem 14. und 63. Tag. Nach HAVENS (55) verschwindet Virus A bei normalem Krankheitsverlauf 2 - 3 Wochen nach Beginn der akuten Erkrankung aus Blut, Stuhl und Urin. Bei einer Inkubationszeit von 30 Tagen wäre das also nach 50 Tagen der Fall.

Bei protrahiertem Verlauf liegen die Verhältnisse anders. In einzelnen Fällen konnte RIGHTSEL das Virus noch nach 4 1/2

Monaten im Blut der Erkrankten nachweisen (139). Bei zwei Kindern wurde 5 bzw. 16 Monate nach Erkrankungsbeginn infektionstüchtiges Material in den Faeces festgestellt (19). Auch Übertragungsversuche von Hepatitispatienten auf Freiwillige gelangen zum Teil noch nach 3 - 12 Monaten (ref. bei 123).

CREUTZFELDT (24) berichtet über einen Blutspender, der nach einer wie es schien ausgeheilten Virushepatitis Jahre lang Blut spendete und dabei 8 Hepatitiden verursachte. Die Inkubationszeiten der Erkrankten lagen zwischen 24 und 64 Tagen. 16 Jahre nach der Ersterkrankung zeigte der Spender wieder Krankheitssymptome und starb an einer postnekrotischen Leberzirrhose. Aufgrund der kurzen Inkubationszeit der Empfänger nimmt CREUTZFELD an, daß das Virus A übertragen wurde. Demnach scheint es nicht ausgeschlossen zu sein, daß das Virus A bei protrahiertem Krankheitsverlauf im Blut des Erkrankten verbleibt, so daß mit einer chronischen Virämie während der Dauer der Erkrankung gerechnet werden muß. POPPER (129) hält allerdings das Bestehen einer chronischen Virämie für ziemlich unwahrscheinlich.

Nach übereinstimmenden Berichten befindet sich Virus B während der gesamten Dauer der Inkubationszeit und der akuten Erkrankung im Blut. Es scheint aber auch bei normalem Krankheitsverlauf der Serumhepatitis nicht so schnell aus dem Blut zu verschwinden, wie dies bei Virus A und der epidemischen Gelbsucht der Fall ist. Dies Problem hat entscheidende Bedeutung gewonnen durch die Frage, wie lange ein Blutspender nach einer ausgeheilten Virushepatitis vom Spenden ausgeschlossen werden soll.

Aus Berichten von MARTIN (103) sowie MATTHES und RIDERER (105) geht übereinstimmend hervor, daß das Blut eines Spenders, dessen Gelbsucht 5 Jahre und mehr zurückliegt, in bezug auf eine Hepatitisübertragung für den Empfänger nicht gefährlicher ist, als das eines Spenders, der nie eine Hepatitis hatte. Hatte dagegen der Spender vor weniger als 5 Jahren diese Krankheit durchgemacht, so stieg das Hepatitis-

risiko für den Transfundierteu um so stärker, je kürzer die Krankheit des Spenders zurücklag.

Leider ist es kaum möglich, aus diesen Beobachtungen den Schluß zu ziehen, daß das Virus B noch bis zu 5 Jahre nach erfolgter Ausheilung einer Hepatitis im Blut des Betreffenden verbleibt, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß bei manchen Spendern trotz subjektiven Wohlbefindens die Hepatitis noch nicht völlig ausgeheilt oder ins chronische Stadium übergetreten war. Ähnlich wie bei Virus A muß auch in diesen Fällen einer nicht ausgeheilten Serumhepatitis mit einer Virämie des Virus B gerechnet werden, wie einige Beobachtungen zeigen.

STOKES (163) beschreibt den Fall eines Blutspenders mit einer Leberzirrhose, dessen Krankheit nicht erkannt worden war und der über einen Zeitraum von 5 1/2 Jahren sechsmal eine ikterische Hepatitis übertragen hatte. Nach einer Mitteilung von MATTHES und RIDERER verursachte das Blut eines Spenders, der eine Hepatitis durchgemacht hatte, noch 11 Monate sowie 3 1/2 und 4 Jahre nach der für ausgeheilt gehaltenen Erkrankung eine Transfusionshepatitis bei den Empfängern (105).

CREUTZFELDT (22) berichtet neben dem schon beschriebenen Fall über zwei andere Spender, die mit einiger Sicherheit Träger des Virus B waren. Sie hatten über einen Zeitraum von 10 bzw. 2 Jahren Blut gespendet und 5 bzw. 4 ikterische Hepatitiden hervorgerufen. Später stellte sich heraus, daß der eine Spender Leberzirrhotiker gewesen war, während der andere das Bild einer zunächst unerkannten chronischen Hepatitis zeigte.

Diese Beobachtungen beweisen, daß bei Leberzirrhosen und chronischer Hepatitis eine Virämie bestehen kann und daß diese Feststellung sowohl für Hepatitisvirus B als auch für Virus A gilt. Offen ist noch die Frage, ob es sich hierbei um eine intermittierende oder kontinuierliche Virämie handelt.

Nach ROEMER ist es durchaus denkbar, wenn auch vorläufig nicht nachweisbar, daß das Hepatitisvirus - analog dem Verhalten mancher Viren - bei vielen Personen in Restherden in

einer latent bleibenden Form lebenslänglich persistiert und nur gelegentlich, unter dem Einfluß besonderer Belastungen, ins Blut ausgeschwemmt wird (141).

Schließlich muß auch, wie noch beschrieben wird, mit der Existenz sogenannter gesunder Keimträger gerechnet werden, von Personen also, die nie eine Gelbsucht durchgemacht haben und trotzdem das Hepatitisvirus in ihrem Organismus beherbergen.-

Das bisherige Wissen über die Immunitätsverhältnisse nach Überstehung einer Hepatitis epidemica beruht mehr auf Beobachtungen und Erfahrungen als auf den Erkenntnissen exakter Versuche.

Zweiterkrankungen scheinen selten vorzukommen (47). Auch bei Epidemien, die über mehrere Jahre am gleichen Ort ablaufen, werden immer andere Menschen befallen (165).

Die Beobachtungen sowie die Erfahrung, daß Personen über 30 Jahren recht selten an epidemischer Hepatitis erkranken, sprechen für das Vorliegen einer lang dauernden, vielleicht lebenslänglichen Immunität (SIEDE u.a.; GUTZEIT u.a.; STOKES). Freiwilligenversuche bestätigen diese Annahme (ref. bei 59, 55).

Andere Autoren berichteten über Zweiterkrankungen in einem geringen Prozentsatz der Fälle (173, 139), halten es aber für möglich, daß diese Neuerkrankungen auf eine Neuinfektion mit einem anderen Strain des Virus A zurückgehen.

Vielleicht läßt sich ein Teil dieser widersprechenden Beobachtungen durch die Schwierigkeit erklären, die es macht, auftretende Rezidive gegenüber einer Zweiterkrankung abzugrenzen. MARKOFF weist auch auf die Möglichkeit von Doppelinfektionen, von Virus A und B gleichzeitig, hin. Das "Rezidiv" wäre dann ein Virus B Infekt mit längerer Inkubationszeit und späterer Manifestation (102).

Beobachtungen über die Immunitätsverhältnisse nach Überstehen einer Serumhepatitis liegen nur in kleiner Zahl vor. Aufgrund der Erfahrungen bei Freiwilligenversuchen (59, 118) scheint

aber eine Immunität gegenüber Reinfektionen mit Virus B vorzuliegen.

Nach übereinstimmenden Berichten wurde bisher das Vorkommen einer gekreuzten Immunität nicht beobachtet. Vielmehr wurde der Verdacht geäußert, daß das Überstehen einer epidemischen Hepatitis den Betreffenden sogar empfänglicher für den Erwerb einer Serumhepatitis mache und umgekehrt (10, 15, 56).

Auffällig ist, ein wie großer Anteil von Personen, die, sei es nun als Freiwillige oder als Empfänger von Bluttransfusionen, nach Inokulation von mit Sicherheit verseuchtem Blut nicht erkrankt sind. So trat bei den Freiwilligenversuchen nur in 10-60% der Fälle eine Hepatitis auf (103).

KREBS (80) beobachtete folgenden Fall: 9 Tage nach einer Blutspende trat bei einer Krankenschwester eine schwere Gelbsucht auf. Ihre Konserve war zwei Tage vor Manifestwerden der Hepatitis einer schwer kranken Patientin übertragen worden. Die Empfängerin erkrankte nicht an Hepatitis, obwohl zu dieser Zeit ihre Infektabwehr infolge einer Sepsis herabgesetzt war und bei der Spenderin eine Virämie bestanden haben muß.

Schließlich sei noch auf die drei von CREUTZFELDT (22) beschriebenen Fälle von Blutspendern hingewiesen, die, da ihre Krankheit in dem betreffenden Zeitraum klinisch latent verlief, über Jahre Blut spendete. Ihr Blut rief bei 17%, 15% und 33% der Empfänger eine ikterische Hepatitis hervor. Es muß allerdings bedacht werden, daß in allen diesen Fällen das Auftreten anikterisch verlaufender posttransfusioneller Hepatitiden nicht berücksichtigt wurde, da diese schwer zu erfassen sind. Dennoch ist anzunehmen, daß viele infizierte Personen, analog dem bei KREBS beschriebenen Fall, über eine ausreichende Immunität gegenüber dem Virus B verfügen. Worauf diese Immunität beruht, konnte bisher nicht sicher festgestellt werden - meist wird das Vorhandensein von Antikörpern dafür verantwortlich gemacht.

Bei Freiwilligenversuchen, die allerdings zahlenmäßig begrenzt waren, fand RIGHTSEL keine Abhängigkeit zwischen Erkrankungs-

häufigkeit und der Höhe des vorher bestehenden, spezifischen Antikörperspiegels, da einige Personen mit hohem Antikörpertiter bei einer Reinfektion erneut erkrankten (139).

g) Blutspender, die das Virus B übertragen können

Wie schon ausgeführt, liegt bei Personen, die sich im Inkubationsstadium einer Serumhepatitis befinden, während des ganzen langen Zeitraums eine Virämie vor. Dasselbe gilt für die akute Phase der Erkrankung und der Rekonvaleszenzzeit.

Zu welchem Zeitpunkt nach erfolgter völliger Ausheilung der Krankheit das Virus B aus dem Blut verschwindet, ist im Augenblick schwer zu sagen, doch erscheint es nicht unmöglich, daß dies erst nach 5 Jahren der Fall ist.

Bei der Entwicklung einer chronischen Hepatitis bzw. Leberzirrhose als Folge einer nicht ausgeheilten Virushepatitis muß auch während größerer symptomloser Intervalle mit einer persistierenden Virämie gerechnet werden, wie die angeführten Beobachtungen von CREUTZFELDT und STOKES zeigen. Die Anamnese dieser Patienten kann leer sein, wenn das akute Stadium der Erkrankung nach der Erstinfektion anikterisch verlief.

Schließlich muß auch mit der Existenz völlig gesunder, nie an Hepatitis erkrankter Personen gerechnet werden, die dennoch das Hepatitisvirus (wohl Virus B) in ihrem Blut führen. Besonders HÄSSIG (49) hat wiederholt auf die Bedeutung dieser stillen Virus- oder Kontaktkeimträger hingewiesen, die weder klinische noch biochemische Zeichen einer Leberschädigung zeigen (48). HEISTÖ und JULSRUD (58) berichteten über zwei Blutspender, die in einem Zeitraum von 4 Jahren insgesamt 10 Hepatitiden übertragen hatten und daraufhin vom Spenden ausgeschlossen werden mußten, obwohl sie klinisch und laborchemisch völlig gesund waren.

Auf welche Weise in diesen Fällen das Virus acquired wird, ist noch ungeklärt. WILSON (176) hält es für möglich, daß

derartige Keimträger bereits in utero infiziert wurden. Nach Untersuchungen von HÄSSIG (49) kommt Inkubationsträgern bei der Übertragung einer Transfusionshepatitis kaum eine Bedeutung zu, und da auch der Ausschluß von Spendern mit Gelbsuchtanamnese nicht ausreicht, die Transfusionshepatitis zum Verschwinden zu bringen, kommt er zu dem Schluß, daß klinisch und biochemisch stumme Kontaktkeimträger als Infektionsquelle wohl eine wichtigere Rolle spielen, als bisher angenommen wurde.

CREUTZFELDT fand in Freiburg bei 295 Empfängern einer oder mehrerer Blutkonserven von Spendern mit normalem SGPT-Wert in 3,4% der Fälle eine ikterische Hepatitis (22). Auch dieser Befund spricht stark dafür, daß sich unter den Spendern völlig lebergesunde, durch Transaminasenbestimmung nicht erfaßbare Viruskeimträger befunden haben müssen.

Der Anteil der Kontaktkeimträger wird meist auf 0,5% der Bevölkerung geschätzt, von amerikanischen Autoren auf 2-3% (141). Diese Werte sind rein hypothetisch, da es im Augenblick kein Mittel gibt, gesunde Virusträger zu erkennen.

h) Prognose der ikterischen Transfusionshepatitis

	Anzahl d.Tfhn.	Letalität	
LEHANE et al. (1949)	112	7 = 6,2%	(92)
MURPHY u. WORKMAN (1953)	23	7 = 30,5%	(115)
BRUCKNER u. FESZLER (1960) Budapest	126	7 = 5,5%	(18)
STEINHARDT (1962) Erlangen	44	3 = 6,8%	(161)
ALLEN u. SAYMAN (1962) Chicago	189	21 = 12%	(6)
GRADY u. CHALMERS (1964) Boston	220	27 = 12%	(43)
U.S. Hepatitis Surveillance Report (1964) MOSLEY	538	60 = 11,2%	(114)
MIRICK et al. (1965)	45	2 = 4,4%	(110)
AACH (1965)	12	4 = 33,3%	(1)
CREUTZFELDT et al. (1966)	26	3 = 11,5%	(26)

Tab. 7: Letalität der ikterischen Transfusionshepatitis

Die Letalitätszahlen schwanken sehr stark, stimmen jedoch bei dem größeren Beobachtungsgut von ALLEN, GRADY und MOSLEY auffallend überein.

MIRICK weist darauf hin, daß die Mortalitätszahlen stets anhand der Daten von hospitalisierten Patienten zusammengestellt wurden. Damit liegt den Berechnungen ein ausgewähltes Patientengut zugrunde, das, die Schwere der Krankheit betreffend, nur als bedingt repräsentativ angesehen werden sollte. Er glaubt daher, daß die wahre Letalität der ikterischen Transfusionshepatitis unter den angegebenen Werten liegt.

Ein weiterer Faktor, der in engem Zusammenhang mit der hohen Sterblichkeitsquote der Transfusionshepatitis steht, ist das Alter der Transfundierte (siehe Tab. 8 und 9).

Die beiden Tabellen zeigen deutlich, daß mit zunehmendem Alter die Letalität der Transfusionshepatitis ansteigt.

Alter	männliche Transfundierte			weibliche Transfundierte		
	ikt.TFH	Todesfälle	%	ikt.TFH	Todesfälle	%
20-34	36	1	2,8	107	6	5,6
35-44	29	1	3,4	75	3	4,0
45-54	51	6	11,8	46	4	8,7
55-64	46	10	21,7	27	4	14,8
64 u. mehr	49	13	26,5	41	10	24,4

Tab. 8: Alter und Mortalität bei ikterischer Transfusionshepatitis (nach MOSLEY)

Alter	transf. Pat.	ikt. TFH	Tod an TFH	Sterblichkeit in % unter allen Trsfdrn. TFH Fällen	
0 - 39	1066	21	-	-	-
40 u. mehr	1481	56	13	0,9	23

Tab. 9: Alter und Mortalität bei ikterischer Transfusionshepatitis (nach ALLEN u. SAYMAN)

Daß Ausnahmen von dieser Regel vorkommen können, zeigt ein Fall, bei dem 5 von 8 Kindern, die nach Bluttransfusionen an Hepatitis erkrankt waren, starben (das sind 62%; ref. bei 21). Auch die Schwere der Grundkrankheit, die die therapeutische Anwendung der Bluttransfusion erforderlich machte, ist in bezug auf die Letalität von Bedeutung. GRADY und CHALMERS fanden bei Patienten, die wegen eines bösartigen Tumors transfundiert worden waren, eine Letalität der ikterischen Transfusionshepatitis von 28%, während von den Patienten ohne Tumor 9% an posttransfusioneller Hepatitis starben (43).

Es muß also damit gerechnet werden, daß etwa 12% aller Patienten, die an einer ikterischen Transfusionshepatitis erkranken, nicht überleben. Damit ist, hinsichtlich der Letalität, die Prognose der Transfusionshepatitis im Vergleich zu der Hepatitis epidemica, für die Zahlen von 0,1-0,2% angegeben werden, als ausgesprochen ungünstig zu bezeichnen (177).

Nach dem übereinstimmenden Urteil fast aller Autoren verläuft die ikterische Transfusionshepatitis bzw. Serumhepatitis tatsächlich im allgemeinen schwerer als die ikterische Hepatitis epidemica (48, 159, 69, 176, 155, 121, 22).

Gegenteilige Beobachtungen sind selten (82). Die ungünstigere Prognose der Transfusionshepatitis ist wahrscheinlich besonders darauf zurückzuführen, daß vor allem ältere, durch eine Grundkrankheit geschwächte Personen betroffen sind (48, 43). Dagegen befällt die epidemische Gelbsucht hauptsächlich Kinder und junge Erwachsene, also in den meisten Fällen junge und gesunde Personen von 5-20 Jahren und damit einen Personenkreis, der, obwohl die Transfusionshepatitis grundsätzlich bei allen Altersgruppen auftreten kann, unter den Transfundierten nur schwach vertreten ist (43, 6).

JORDANOW berichtet, daß das klinische Bild auch der epidemischen Hepatitis eine Neigung zur Verschlimmerung zeigt, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Erkrankung durch das Vorliegen einer Grundkrankheit schon geschwächt war (74). Auch erreichte die Letalität bei den Gelbsuchtepidemien von Basel

und Dänemark, bei denen zum Großteil ältere Menschen befallen wurden, Werte von 20-50% (123).

Umgekehrt kann die ungünstige Prognose der Serumhepatitis eine wesentliche Änderung zum Guten erfahren, wenn sie bei vorher gesunden, jungen Menschen auftritt, also unter Bedingungen, wie sie normalerweise bei der epidemischen Hepatitis vorliegen. In den USA erkrankten bis zum Jahre 1942 insgesamt 28 585 Soldaten nach der Impfung gegen Gelbfieber an Serumhepatitis. Die Letalitätsszahl lag bei 0,22% und erreichte damit etwa den für die epidemische Gelbsucht typischen Wert (33).

SIEDE hingegen erlebte bei 25 vorher gesunden Studenten eine Serumhepatitis, die einen in jeglicher Hinsicht schweren Verlauf nahm. Bei einer Nachuntersuchung von 16 dieser Patienten ein Jahr später zeigten 13 immer noch Abweichungen von der Norm hinsichtlich des Leberbefundes und der Leberfunktion (155).

Außer den Faktoren Alter und Grundkrankheit wurden für den schwereren Verlauf der Transfusionshepatitis auch eine größere Virulenz des Virus B (39) und die große Anzahl der Viren, die bei der Übertragung von verseuchtem Blut dem Empfänger inokuliert wird, angeführt (22, 8). Schließlich muß auch mit der Existenz von Virus B Strains mit verschiedener Virulenz gerechnet werden.

Über die möglichen Komplikationen und Folgezustände im Anschluß an eine Transfusionshepatitis liegen bisher keine Mitteilungen vor. Die folgenden Angaben beziehen sich daher auf die Erfahrungen, die bei der Gesamtheit aller Virushepatitiden gemacht wurden. Nach dem bisher Gesagten ist anzunehmen, daß die entsprechenden Werte für die Transfusionshepatitis allein eher noch ungünstiger liegen. Es muß damit gerechnet werden, daß etwa 10% aller Virushepatitiden nicht voll ausheilen, 5% einen chronischen Verlauf nehmen (nach Literaturangaben 1,7-23%) und ungefähr 2-3% (nach Literaturangaben 0,5-33%) in eine Zirrhose übergehen (17, 135).

STOCKINGER fand bei 39% aller Patienten nach der Genesung noch Gallenblasenstörungen und in 15% der Fälle chronisch rezidivierende, infektiöse Cholecystitiden (ref. bei 155).

In 1-12% aller Erkrankungen muß mit einer persistierenden Hyperbilirubinämie gerechnet werden (155). SIEDE schätzt das Vorkommen einer posthepatitischen Pankreasinsuffizienz auf 5-10% ein und führt ähnliche Zahlen für persistierende Magen-Darmstörungen an.- Von den Faktoren, die einen Einfluß auf die Prognose der Virushepatitis nehmen, seien hier die wichtigsten genannt. Die Prognose ist abhängig vom Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Erkrankten, von den Behandlungsmöglichkeiten und dem jeweiligen Charakter des Virus (153). Der richtige Zeitpunkt der Entlassung ist von großer Bedeutung für die endgültige Ausheilung (153, 155, 13). CRISMER fand bei Patienten mit chronischer Hepatitis 50%, die nach Überstehen der Erkrankung zu früh entlassen worden waren (68). JORDANOW wies die Wichtigkeit der frühen Hospitalisierung des Erkrankten für die spätere Prognose nach: je früher die Aufnahme erfolgte, desto besser waren die Ergebnisse (71). WEWALKA stellte fest, daß während einer Schwangerschaft auftretende Hepatitiden besonders schwer und protrahiert verlaufen (167). Ähnliche Angaben finden sich bei SIEDE (155), DENNIG (29) und v.MIKULICZ-RADECKI (108).

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Prognose der ikterischen Transfusionshepatitis hinsichtlich der Letalität als ungünstig zu bezeichnen ist. In diesem Zusammenhang sei noch auf eine, im Augenblick kaum zu deutende Merkwürdigkeit im Verhalten der Transfusionshepatitis hingewiesen. Wie v. BORMANN berichtet (14), nimmt bei Infektionskrankheiten mit steigender Menge des eingebrachten infektiösen Materials die Länge der Inkubationszeit ab, während die Schwere der Krankheit zunimmt. Bei der Transfusionshepatitis ist die Anzahl der inokulierten Viren mit Sicherheit größer als bei der epidemischen Hepatitis, die Krankheit zeigt auch einen schwereren Verlauf, gleichzeitig verlängert sich aber die Inkubationszeit, anstatt abzunehmen.

i) Die posttransfusionelle anikterische Hepatitis

Über ihre Inzidenz siehe Tabelle 9.

Das epidemiologische Verhalten der anikterischen Verlaufsform der Transfusionshepatitis scheint dem der ikterischen identisch zu sein. Auch hier wurden in einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle Inkubationszeiten unter 60 Tagen Dauer beobachtet (154, 51, 110, 26), wobei jedoch Unklarheiten über deren Bestimmung bestehen. So ziehen einige Autoren aus der Beobachtung, daß bei der ikterischen Hepatitis der Serumbilirubinspiegel öfter am Tag der höchsten SGOT Aktivität pathologisch wird, den Schluß, daß das Ende der Inkubationszeit mit dem höchsten SGOT Wert zusammenfällt (88), während andere Autoren in vielen Gelbsuchtfällen ein Ansteigen der Transaminasen auf Maximalwerte bereits vor Ausbruch des Ikterus fanden (86, 154); siehe Abb. 3).

Mit zunehmender Transfusionszahl steigt auch die Inzidenz der anikterischen Hepatitis an - siehe Tab. 3 die Werte von CREUTZFELDT bei Einzel- und Massivtransfusionen, Tab. 5 und Abb. 2 -, wobei das Hepatitisrisiko der einzelnen Blutkonserve absinkt (siehe Tab. 10).

Qualitativ sind die Krankheitssymptome der anikterischen Hepatitis denen der ikterischen Verlaufsform gleich, jedoch wesentlich schwächer und nur von kurzer Dauer (109, 153), z.T. fehlen sie ganz, so daß ohne enzymatische und bioptische Untersuchungen wohl nie eine Hepatitis diagnostiziert worden wäre (110, 51, 26).

Leberbiopsien zeigten das typische pathologische Bild einer Virushepatitis von leichterem Verlauf (51, 154). SHERLOCK weist aber darauf hin, daß histologische Untersuchungen nicht selten auch schwere Veränderungen aufdecken (153).

Die Letalität ist, zumindest im Vergleich zur ikterischen Verlaufsform, gering. MIRICK hatte unter 88 Patienten keinen Todesfall (110).

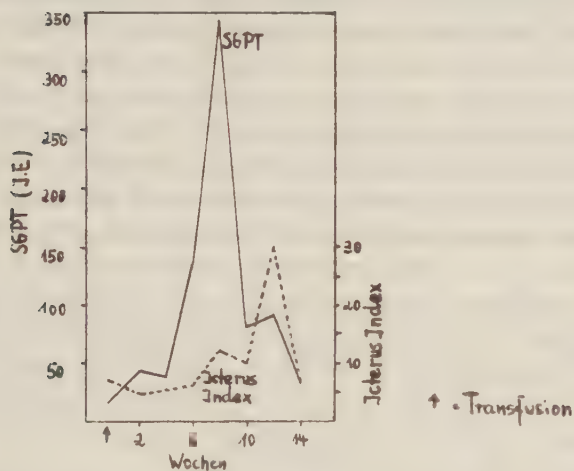


Abb. 3: Verlauf der SGPT bei einem Patienten mit der Entwicklung einer ikterischen Transfusionshepatitis (nach SHIMIZU und KITAMOTO)

BK	Patienten	Pat. mit anikt.H.	Anikterische Hepatitis %	
			pro Empfänger	pro Blutkonserve
1	28	2	7	7
2	17	1	6	3
3	5	2	40	13
4	1	-	-	-
5	-	-	-	-
6	2	2	100	16
7	2	2	100	14
8	1	1	100	12

Tab. 10: Inzidenz der anikterischen Hepatitis bei steigender Zahl der transfundierten Blutkonserven (BK) (nach HAMPERS)

Die an sich nicht ungünstige Prognose hängt in ganz wesentlichem Umfang von der frühzeitigen Erkennung der Krankheit ab. Gerade wegen der fehlenden oder nur kurzzeitig auftretenden, uncharakteristischen Krankheitszeichen und dem fehlendem "Warnsignal" Gelb" (KALK) besteht die Gefahr, daß sich die Patienten nicht in ärztliche Behandlung begeben oder nicht die richtige Diagnose gestellt wird. Es ist bekannt, daß gerade in den Fällen, bei denen die wichtigsten Voraussetzungen für eine Ausheilung der Leberschädigung nicht eingehalten werden - wie strikte Ruhigstellung und Diät -, der Prozeß fortschwellen, ins chronische Stadium und schließlich in eine Zirrhose übergehen kann (155, 129, 22, 76). Anikterisch verlaufende, nicht erkannte Hepatitiden sind mit großer Wahrscheinlichkeit ätiologisch für die Gruppe der "Leberzirrhosen unbekannter Ätiologie" verantwortlich, die mit 30% in allen Zirrhosestatistiken geführt wird (CREUTZFELDT 22).

Selbst bei rechtzeitiger Diagnosestellung und entsprechender Behandlung kann sich die anikterische Hepatitis in dieser Richtung entwickeln. So lassen neue Ergebnisse von CREUTZFELDT (26) das Krankheitsbild der anikterischen Transfusionshepatitis prognostisch in einem wesentlich ungünstigeren Licht erscheinen, als bisher angenommen wurde. Unter 21 Patienten kam es in einem Drittel der Fälle zu einem protrahierten Verlauf mit 4 und 5 Monate und noch länger anhaltenden pathologischen SGPT Werten, wobei keine oder nur geringe subjektive Beschwerden bestanden. Bei 10 Patienten wurden Leberbiopsien durchgeführt und sicherten die Diagnose, in einem Fall wurde der Übergang in eine Zirrhose festgestellt. Auch andere Autoren machten ähnlich ungünstige Beobachtungen (51; ref. bei 26).

Die anikterische Transfusionshepatitis darf also in ihrer Gefährlichkeit nicht unterschätzt werden, zumal sie viel häufiger vorkommt, als bisher angenommen wurde. Um durch rechtzeitiges Erfassen aller Fälle die günstigsten Heilungsaussichten zu sichern, schlägt CREUTZFELDT vor (22), alle Transfundierten in regelmäßigen Abständen bis zu 6 Monate nach

der Transfusion einer biochemischen Kontrolle durch Transaminasenbestimmung zu unterziehen. Die Bedeutung der anikterischen Hepatitis sieht SHERLOCK in 3 Faktoren (153): Durch sie erwirbt erstens sich ein Teil der Bevölkerung Immunität. Zweitens können Personen, die sie durchmachen, klinisch stumme Keimträger sein, und drittens kann der Prozeß bei Nichtausheilung zur Zirrhose fortschreiten. Da die Diagnosestellung aufgrund klinischer Symptome oft nicht möglich ist, kommt den laborchemischen Methoden besondere Bedeutung zur Erkennung der anikterischen Hepatitis zu.

Manchmal ist eine geringgradige, rasch vorübergehende Vermehrung von konjugiertem Bilirubin nachweisbar. Häufiger wird Bilirubin im Harn gefunden. Der Bromsulfaleintest kann positiv ausfallen (153, 175, 93). Von den Serumlabilitätsreaktionen werden empfohlen die Thymolprobe (150), der Cephalinflockungstest (113) und die Zinksulfatreaktion sowie das Weltmannband (57). Besonders die Serumlabilitätstests sind jedoch nicht ausreichend empfindlich oder zuwenig spezifisch und sollten lediglich als Zusatzreaktionen verwendet werden.

Die klinische Anwendung der Transaminasenbestimmung, 1956 durch WROBLEWSKI und Mitarbeiter eingeführt, hat eine große Lücke der diagnostischen Möglichkeiten geschlossen. Der Anstieg der Serumfermentwerte der SGOT und SGPT schon in der Frühphase der Erkrankung und bei Patienten mit anikterischem Verlauf ist gesichert (22, 150, 154, 51, 110, 148, 175, 138, 26).

Die Zuverlässigkeit, mit der die Transaminasen Leberschäden auch bei anikterischer Hepatitis anzeigen, wurde durch zahlreiche Biopsien histologisch nachgewiesen (154, 51, 22, 129).

Die Werte, die die Transaminasen bei anikterischer Hepatitis erreichen, zeigen ebenso starke Schwankungen wie der Zeitraum, in dem sie erhöht sind. Neben den Transaminasen wurde auch die Aldolase (ALD) zur Diagnose der anikterischen Hepatitis bzw. der Hepatitis im Frühstadium empfohlen (100, 170).

MORRISON (113) fand bei 120 Patienten mit anikterischer Hepatitis in 78 Fällen eine positive Hämagglutination; auch von an-

deren Autoren konnte bei etwa 70% der Erkrankten eine Substanz nachgewiesen werden, die in der Kälte einen Tag alte Kükenerythrocyten agglutiniert, und zwar bereits im Frühstadium der Erkrankung (106, 54, 169).

j) Differentialdiagnose der Virushepatitiden

Diesem Problem kommt sowohl aus praktischen Gründen - bei der Diagnosestellung - als auch aus theoretischem Interesse - es ist zu diskutieren, ob alle Transfusionshepatitiden durch Virus B verursacht werden - besondere Bedeutung zu. Wie schon einleitend betont wurde, ist eine differentialdiagnostische Abtrennung der posttransfusionellen Hepatitis von andersartig verursachten Serumhepatitiden allenfalls auf Grund der verschiedenartigen Anamnese möglich, da in allen diesen Fällen, zumindest nach dem augenblicklichen Wissensstand, das Virus B übertragen wird. Das Spektrum der Infektionsmöglichkeiten mit dem Virus B reicht dabei über Rasierverletzungen durch Spitalfriseur, viruskontaminierte Spritzen und andere Instrumente wie Tätowiernadeln und zahnärztliche Eingriffe bis hin zur (noch nicht gesicherten) Infektion durch stechende Insekten (155, 48, 153).

Gewisse Unterschiede sind aber zwischen der Transfusionshepatitis und der durch das Virus A bzw. dessen Strains ausgelösten Hepatitis epidemica festzustellen (siehe Tabelle 11). Abweichungen auf immunologischem Gebiet wie die oft verschiedene Dauer der Inkubationszeit, unterschiedliche Infektionswege, Virusausscheidung beim Erkrankten sowie eine fehlende gekreuzte Immunität wurden schon besprochen (siehe Tabelle 6).

Der Erkrankungsbeginn bei Transfusionshepatitis wird meist als schleichend und ohne Fieber auftretend beschrieben (55, 123, 155), ganz im Gegensatz zu dem für die epidemische Hepatitis typischen plötzlichen Beginn des Fiebers mit verhältnismäßig akut auftretendem, schwerem Krankheitsgefühl (155). So werden viele Patienten erst durch die beginnende Gelbsucht auf ihren Krankheitszustand aufmerksam. Es wurde allerdings wiederholt

beobachtet, daß die epidemische Gelbsucht in Beginn, Verlauf und Symptomen starke Abweichungen zeigt und dementsprechend auch schleichend beginnen kann (139, 47), eine Erfahrung, die ebenfalls sehr für das Vorhandensein verschiedener Spielarten des Virus A spricht.

	Transfusionshepatitis	Hepatitis epidem.
Immunologie:		
siehe Kapitel		
Immunologie		
Ikbzt.: WHO	60 - 160 Tage	15 - 40 Tage
gefunden	12 - 210 Tage	8 - 56 Tage
Klinik:		
Erkrankungsbeginn	meist schleichend	meist akut
dabei Fieber über 38°C	selten	meistens
Wert der Gamma-Globulin-Prophyl.	noch umstritten	gut
Epidemiologie:		
Jahreszeitliches Auftreten	ganzjährig	bes. Herbst u. Wint.
bevorzugtes Alter	alle Altersgruppen	bes. Kinder
epidemisches Auftreten	nein	ja

Tab. 11: Unterschiede im Verhalten der Transfusionshepatitis zur epidemischen Hepatitis

In pathologisch anatomischer Hinsicht bieten Serumhepatitis und epidemische Hepatitis keine wesentlichen Unterschiede (155, 153, 76, 51).

Wie später noch genauer gezeigt werden soll, wird der Wert einer Gamma-Globulin-Prophylaxe bei der epidemischen Hepatitis als recht hoch eingeschätzt, während er bei der Transfusionshepatitis noch umstritten ist. Da Virus B im Gegensatz zu Virus A nicht im Stuhl der Erkrankten vorkommt, entfällt eine epidemische Weiterverbreitung der Transfusionshepatitis auf dem Wege der fäkaloralen Schmierinfektion. In epidemiolo-

gischer Hinsicht bestehen noch weitere Unterschiede zwischen beiden Hepatitisformen. So tritt die epidemische Hepatitis hauptsächlich in den Herbst- und Wintermonaten auf und befällt in der überwiegenden Mehrzahl Kinder und junge Erwachsene (55, 155, 153, 73). Dagegen scheint das Vorkommen der Transfusionshepatitis nach übereinstimmenden Berichten unabhängig von der Jahreszeit zu sein (55, 155, 61, 153), auch wurde keine Bevorzugung bestimmter Altersklassen bemerkt (110, 6).

Die genannten Abweichungen gestatten eine halbwegs sichere Differentialdiagnose beim gehäuften Auftreten von Hepatitiden, insbesondere dann, wenn die Infektionsquelle bekannt ist, gestaltet sich aber in Einzelfällen wesentlich schwieriger. Hier müssen Schlüsse aus einer genauen Befragung des Patienten nach etwaigen Gelbsucherkrankungen in seiner Umgebung, der Anamnese sowie der Länge der Inkubationszeit gezogen werden. Lag bisher bei den Patienten keine Leberschädigung vor, hatte er keinen Kontakt mit Hepatitiskranken, finden sich aber in seiner Anamnese eine oder mehrere Blutübertragungen und trat die Hepatitis innerhalb von 60 bis 180 Tagen nach der Transfusion auf, also in der für das Virus B "typischen" Inkubationszeit, so ist die Diagnose Transfusionshepatitis mit einiger Sicherheit zu stellen. Rein theoretisch gesehen läßt sich freilich eine Inokulation des Virus B bei anderer Gelegenheit oder ein Kontakt mit Virus A, z.B. durch anikterisch Erkrankte, nie ganz ausschließen.

Liegt die Inkubationszeit unter 60 Tagen - was bei über einem Drittel aller Transfusionshepatitiden der Fall ist - und damit in einem Bereich, der für das Virus A typisch ist, so muß in besonderem Maße an eine epidemische Gelbsucht gedacht werden. Sprechen die Umstände gegen diesen Verdacht, so erhebt sich die Frage, ob eine derartige Transfusionshepatitis wirklich durch Virus B oder evtl. durch Virus A verursacht wurde (43, 51, 110, 114, 154, 55, 52, 128).

Für das Zustandekommen einer kurzen Inkubationszeit lassen sich jedoch, wie erwähnt, auch andere Erklärungsmöglichkeiten anführen.

k) Kann auch das Virus A Transfusionshepatitiden verursachen?

Wie früher dargelegt wurde, erfüllt das Virus A alle Bedingungen, die mit der Vermutung verbunden werden müssen, es könne auch Transfusionshepatitiden verursachen. Die epidemische Hepatitis ist zudem sehr weit verbreitet, nach verschiedenen Angaben kommt sie zumindest im Augenblick viel häufiger vor als Serumhepatitiden (114, 141). In Anbetracht der Tatsache, daß auch die epidemische Hepatitis sehr oft anikterisch und fast symptomlos verläuft (150, 155, 28), dürfte es an Keimträgern des Virus A nicht mangeln. Daß es andererseits parenteral übertragen werden kann, ist gesichert (nach einer Mitteilung ist das in 28,4% der Fälle zutreffend, während es in 71,6% auf oralem Wege übertragen wird (67)).

Daraus ergibt sich zwangsläufig die Folgerung, daß es geradezu unlogisch wäre, dem Virus A nicht zumindest die Urheber-schaft für Transfusionshepatitiden mit einer kurzen Inkubationszeit von weniger als 60 Tagen zuzuerkennen. Es wurden in dieser Hinsicht einige Beobachtungen gemacht, die diesen Verdacht bestärken. Bei Verwundeten, die Blut- und Plasmatransfusionen erhalten hatten, wurde nach Gabe von Gamma-Globulin eine deutliche Abnahme der Transfusionshepatitiden beobachtet; bei Freiwilligen dagegen, denen ausschließlich das Virus B inokuliert worden war, bot Gamma-Globulin keinen Schutz (166).

Beim Vergleich der Transfusionshepatitisinzidenz einer Patientengruppe, die Gamma-Globulin erhalten hatte, mit einer Kontrollgruppe ohne Gamma-Globulin-Prophylaxe fanden MIRICK et al. (110) eine besonders starke Abnahme der Hepatitiden mit kurzer Inkubationszeit in der ersten Gruppe. Die Autoren vermuten, daß Injektionen entsprechender Mengen von Gamma-Globulin zur passenden Zeit wenigstens die Fälle posttrans-

fusioneller Hepatitis verhindern bzw. modifizieren, die von der Anwesenheit des Virus A im transfundierten Blut herrühren. Wenn das Virus A tatsächlich für die Auslösung von etwa einem Drittel aller Transfusionshepatitiden - nämlich der Fälle mit einer Inkubationszeit von weniger als 45 Tagen - verantwortlich zu machen wäre, so müßte die posttransfusionelle Hepatitis einige der für das Virus A typischen Charakteristika zeigen. Bei der Transfusionshepatitis wurden jedoch, wie berichtet, weder jahreszeitliche Schwankungen der Inzidenz noch eine bevorzugte Infektion hauptsächlich jüngerer Personen beobachtet, gleiche Exposition wie bei älteren vorausgesetzt. Beides aber sind typische Merkmale der epidemischen Hepatitis und damit des Virus A. Auch wurde bei Patienten mit Serumhepatitis bisher niemals das infektiöse Agens im Stuhl gefunden, weswegen bei diagnostisch gesicherter Transfusionshepatitis die strenge Isolierung nicht gefordert wird.

Einen Hinweis auf die Bedeutung des Virus A für die Auslösung von Transfusionshepatitiden könnte auch ein Vergleich der Inzidenzkurven der beiden Hepatitisformen in einem bestimmten Zeitraum ergeben, da bei einem Anwachsen der Erkrankungen an Hepatitis epidemica auch eine Zunahme der Virus-A-Keimträger unter den Blutspendern anzunehmen ist (171).

GRADY et al. zählten im Verlauf ihrer Studie über die Transfusionshepatitis von 1952 bis 1962 auch die Fälle, die mit epidemischer Gelbsucht eingeliefert wurden, um etwaige zahlenmäßige Zusammenhänge zu erkennen. Zweimal stieg in dieser Zeit die Aufnahmezahl der Patienten mit epidemischer Hepatitis an, nämlich in den Jahren 1953 - 1955 und 1961 - 1962. Nur in der Zeit von 1953 - 1955 nahm auch die Inzidenz der Transfusionshepatitis zu (siehe Abbildung 4).

Auch bei einem Vergleich der Inzidenzkurven von HOFFMANN (61) für die Jahre 1945 - 1951 sind keine sicheren Übereinstimmungen zu erkennen.

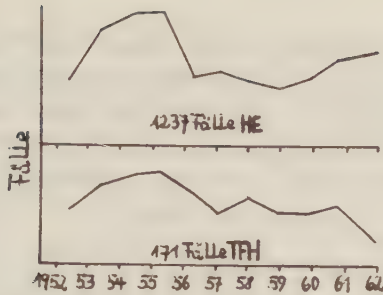


Abb. 4: Inzidenzkurven der Hepatitis epidemica (HE) und der Transfusionshepatitis (TFH) aufgrund von Krankenaufnahmen in den Jahren 1952 - 1962 in 9 Bostoner Spitälern

Die dargelegten Beobachtungen lassen nur den Schluß zu, daß das Virus A bei der Auslösung von Transfusionshepatitiden wahrscheinlich keine Rolle spielt. Das Virus B dürfte demnach auch bei posttransfusionellen Hepatitiden mit kurzer Inkubationszeit auslösendes Agens sein. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht folgendes Beispiel: Drei leberkranke Blutspender mit jeweils anikterischem Krankheitsverlauf - es wurde über diese Fälle bereits berichtet - hatten über einen Zeitraum von 2-10 Jahren Blut gespendet und bei den Empfängern dieses Blutes insgesamt 18 ikterische Hepatitiden hervorgerufen (22). Die Dauer der Inkubationszeit bei den Patienten, die Blut des Spenders A.Sch. erhalten hatten und danach an Hepatitis erkrankten, betrug 24 - 64 Tage. CREUTZFELDT vermutet, daß in diesen Fällen das Virus A übertragen wurde. Bei den Patienten jedoch, bei denen die Transfusion von Blut der Spender F. und I.N. eine Gelbsucht ausgelöst hatte, bewegten sich die Inkubationszeiten zwischen 30 und 150 bzw. 23 und 131 Tagen. Eine Dauer von 30 bzw. 23 Tagen wäre typisch für das Virus A, das aber für Inkubationszeiten mit einer Länge von 150 bzw. 131 Tagen nicht in Frage kommt. Die Erkrankungen müssen durch das Virus B verursacht worden sein. Sowohl für die Empfänger des Blutes von F. als auch von I.N. lag stets dieselbe Infektionsquelle vor, das übertragene Virus muß in al-

len Fällen das gleiche gewesen sein. Wenn unter derart gleichen Ausgangsbedingungen die Dauer der Inkubationszeit dennoch so große Schwankungen zeigte, so läßt sich das nur auf unterschiedliche immunologische Eigenschaften der Empfänger zurückführen; wahrscheinlich ist eine unterschiedliche Resistenzlage dafür verantwortlich zu machen.

Eine endgültige Lösung dieser Frage werden aber wohl erst Züchtungs- und Isolierungsversuche des übertragenen Virus erbringen können.

e) Verhütung der Transfusionshepatitis

Alle Autoren, die sich mit dem Problem der Transfusionshepatitis beschäftigt haben, kommen zu dem Schluß, daß die sicherste und einfachste Methode zur Verhütung dieser Krankheit in einer Herabsetzung der Zahl der Transfusionen auf ein absolut notwendiges Minimum besteht. Nach dem Grundsatz des Nil nocere muß jede Indikation zur Blutübertragung einer strengen Prüfung unterzogen werden (22, 48, 153, 110, 6, 51, 43). Nach obigen Ausführungen (siehe Tab. 4 und 5; Abb. 1 und 2) gilt dies in besonderem Maße für Einzeltransfusionen, die mit einem unverhältnismäßig großen Hepatitisrisiko belastet sind. Nach CREUTZFELD sind die meisten heute noch verabreichten Einzeltransfusionen unnötig und bedeuten lediglich eine Gefährdung des Patienten (22). Aber auch bei Massivtransfusionen empfiehlt es sich, so sparsam wie möglich vorzugehen und im Zweifelsfall lieber eine Konserve weniger zu geben.

Um in den Fällen, in denen auch beim Anlegen strenger Maßstäbe eine Bluttransfusion nicht umgangen werden kann, das Hepatitisrisiko für den Empfänger möglichst gering zu halten, müssen all die Faktoren berücksichtigt werden, die, ähnlich wie die Anzahl der transfundierten Konserven, einen Einfluß auf die Hepatitisinzidenz ausüben.

Die Spenderauswahl sollte mit besonderer Sorgfältigkeit nach den neuesten Methoden durchgeführt werden. Wenn irgend möglich, sollten hepatitisfreie Blutfraktionen Verwendung finden.

So scheint es denkbar, daß in manchen Fällen, z.B. durch Anwendung von Humanalbumin anstelle von möglicherweise verseuchtem Plasma, der gleiche therapeutische Zweck zu erreichen ist. Steht bei einer Kreislaufschädigung der Volumenmangel im Vordergrund, so sollten statt Blut oder Plasma Plasmaersatzmittel infundiert werden. Statt gepooltem Plasma mit seinem größeren Hepatitisrisiko empfiehlt es sich, nur noch Einzelspenderplasma zu verwenden. Als besonders gefährlich in bezug auf eine Hepatitisübertragung muß Fibrinogen angesehen werden, dem entsprechend scharf begrenzt muß die Indikation sein.

Noch nicht verstimmt ist die Diskussion über die Wirksamkeit der Maßnahme, alle Spender mit einer Gelbsuchtanamnese lebenslänglich vom Blutspenden auszuschließen, wie es 1961 in der Bundesrepublik gesetzlich vorgeschrieben wurde. Aus Berichten von MATTHES und RIDERER (105) sowie MARTIN (103) geht übereinstimmend hervor, daß das Blut eines Spenders, dessen ausgeheilte Gelbsucht 5 Jahre und mehr zurückliegt, in bezug auf eine Hepatitiserkrankung für den Empfänger nicht gefährlicher ist als das eines Spenders, der nie eine Gelbsucht hatte. Demnach würde also eine Karenzzeit von mindestens 5 Jahren ausreichend sein. STAMPFLI (160) weist auf die Nachteile hin, die bei einem lebenslänglichen Ausschuß entstehen: Keimträger, bei denen die Ersterkrankung anikterisch verlief, werden auch auf diese Weise nicht erfaßt, dagegen ist mit einem Spenderausfall von etwa 8% zu rechnen. HÄSSIG (48) stellt fest, daß der Ausschuß von Spendern, die früher eine Virushepatitis durchgemacht haben, keineswegs ausreicht, um die Transfusionshepatitis zum Verschwinden zu bringen. Immerhin läßt sich das Blut derartiger Spender noch zur Herstellung hepatitisfreier Fraktionen verwenden.

m) Erfassung leberkranker Virusträger unter den Blutspendern

Wie sich in der Praxis zeigte, sind leberkranke Blutspender nicht immer ohne weiteres zu erkennen. CREUTZFELDT hat anhand von eigenen Erfahrungen (es handelt sich um die drei schon

beschriebenen Fälle leberkranker Spender) dargelegt, daß besonders chronische Lebererkrankungen oft jahrelang unentdeckt bleiben, so daß auch die Berücksichtigung der Anamnese allein oft nicht ausreicht, um Leberkranke vom Blutspenden fernzuhalten (22). Auch wenn die Ersterkrankung anikterisch verlief - sowie bei stummen Virusträgern -, wird die Anamnese in den meisten Fällen im Stich lassen. Z.B. konnten KREBS und SCHARENBERG unter 25 Spendern, deren Blut bei den Transfundierten eine Hepatitis hervorgerufen hatte, nur in einem Fall eine Gelbsuchtanamnese feststellen (82).

Auch die labordiagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung von Leberkranken waren vor Einführung der Enzymdiagnostik recht begrenzt. Nach Untersuchungen von KALK und WILDHIRT (77) versagten die sogenannten klassischen Leberfunktionsproben (Elektrophorese, Labilitätstests, Galaktose, BSP) in 22% aller Fälle von bioptisch gesicherten, chronischen Leberparenchymerkrankungen. Nach den Erfahrungen von POPPER und SCHAFFNER (130) betrug die Versagerquote der konventionellen Lebertests selbst bei der akuten ikterischen Hepatitis noch 15%. Die Einbeziehung der Enzymbestimmungen in das diagnostische Repertoire hat bei akuten wie bei chronischen Leberaffektionen, insbesondere auch anikterisch verlaufenden Fällen, die Möglichkeiten der Erkennung und Verlaufskontrolle ganz erheblich erweitert (175, 83).

Die Serumtransaminasen liegen im Cytoplasma der Zellen in gelöster Form vor. Bei der Virushepatitis kommt es im Zuge einer Parenchymschädigung zu einer selektiven Permeabilitätsstörung der Leberzellmembran, so daß die Enzyme aus der Zelle ins Plasma diffundieren, wobei vor allem die extreme Erhöhung der Serumtransaminasen typisch ist (138). Bereits bei Zellschäden nur geringen, histologisch nicht erfaßbaren Grades kommt es zum Ansteigen der Enzyme (28). Die Erhöhung der Serumtransaminase geht allen anderen Proben in der Frühzeitigkeit der Anzeige voraus (175). In bezug auf die Spezifität sind SGPT und SGOT den konventionellen Lebertests weit überlegen. Daß diese Enzyme bereits im Prodromalstadium der Hepatitis sowie

bei anikterischem Verlauf erhöht sind, wurde bereits erwähnt. Bei der akuten Hepatitis zeigen sie mit Sicherheit pathologische Werte. Dagegen ist der diagnostische Wert der Transaminasen bei chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen noch umstritten (93, 148, 170, 95, 44, 78).

Es wurde darauf hingewiesen, daß ein normaler Ausfall der Transaminasen im Serum kein Beweis gegen das Vorliegen einer Hepatopathie sei, wenn die Bestimmung in einem Stadium relativer Ruhe vorgenommen wurde (78, 149). Andererseits fanden SCHMIDT und WILDHIRT selbst bei gering bis mäßig aktiven chronischen Hepatitiden nur in 5% eine normale GOT und in 9% eine normale GPT-Aktivität (147). KREUTZ weist darauf hin, daß nach neuesten, übereinstimmenden Untersuchungen die obere Grenze des Normalwertes für die Serumtransaminasen auf 12 IE festzusetzen ist, ein Wert, der nicht unwesentlich unter der traditionellen Normgrenze (20 IE) liegt. Da sich gerade bei chronischen Erkrankungen Transaminasewerte zwischen 12 und 20 IE finden, ergibt sich, daß diese bisher für normal gehaltenen Werte bereits als pathologisch anzusehen sind (83). Damit ist die Bedeutung der Serumtransaminasen auch zur Erkennung chronisch leberkranker Blutspender ziemlich hoch einzuschätzen.

Während hauptsächlich anglo-amerikanische Autoren die Bestimmung der GOT für wertvoller halten (9, 126, 85), ziehen deutschsprachige Autoren die GPT ihrer größeren Leberspezifität wegen vor (22, 138, 160). Die GOT ist lediglich in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen empfindlicher (146). Der nach de Ritis benannte Quotient SGOT/SGPT erreicht in diesen Fällen oft den Wert 1, während er sonst bei 90% aller Hepatitiden unter 1 liegt (83).

Einige Autoren haben bei Blutspendern Serumtransaminasebestimmungen durchgeführt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt Tabelle 12 (der außerordentlich hohe Anteil von Spendern mit pathologischer GOT bei BANG et al. ist auf eine unglückliche Behandlung der Seren zurückzuführen, in denen die GOT-Aktivität bestimmt wurde). Aufgrund der Mitteilung verschiedener

Blutspendedienste, die bei ihren Spendern ebenfalls SGPT-Bestimmungen durchführten (Zusammenstellung bei CREUTZFELDT 22), ist damit zu rechnen, daß unter Zugrundelegung eines äußersten Normalwertes von 20 IE etwa 3 - 4% der Spender pathologische Werte aufweisen, in Ausnahmefällen auch mehr.

Autor	Blut-spender	Methode	äußerst. Normwert	erhöhte Transamin.
BANG et al. 1959	13266	GOT	19,3 IE	3078=23,2% (9)
OLSON et al. 1960	500	GOT	24 IE	10=2% (126)
KREBS et al. 1961	950	GOT;GPT	?	16=1,7% (81)
CREUTZFELDT et al. 1961	3000	GPT	20 IE	119=4% (22)
STAMPFLI et al. 1962	2243	GPT	15,7 IE	77=3,4% (160)

Tab. 12: Transaminase-Bestimmungen bei Blutspendern

In den Fällen, in denen bei Spendern mit erhöhten Transaminasewerten Leberbiopsien durchgeführt wurden (22, 53), ergab sich bei etwa der Hälfte der Patienten das Bild einer akuten, subakuten oder chronischen Hepatitis, während die andere Hälfte das Bild einer Leberverfettung zeigte. Die betroffenen Spender fühlten sich gesund und hatten nach eigenen Angaben nie eine Gelbsucht gehabt.

Die Serumtransaminasen ermöglichen es also, bei verhältnismäßig geringem Aufwand leberkranke Blutspender zu erfassen und einer Behandlung zuzuführen.

Daß diese Enzyme auch beim Herzinfarkt (170), bei einer Leberstauung auf dem Boden einer Rechtsinsuffizienz (78) und vorübergehend auch postoperativ (154) ansteigen, sei hier nur angedeutet. Für die Transaminasenbestimmung bei Blutspendern ist dieser Umstand bedeutungslos. Dagegen muß berücksichtigt werden, daß bei Alkoholikern nach Alkoholbelastung die Transaminasen ansteigen, wie v. OLDERSHAUSEN nachweisen konnte.

Er mißt deshalb dem Alkohol eine echte hepatotoxische Wirkung bei (124). OLSON et al. fanden, daß in unkomplizierten Fällen, nach größerem Alkoholgenuß, die GOT Werte innerhalb von 15 Tagen wieder zum Normbereich zurückkehren, während sie beim Vorliegen einer Fettleber erhöht bleiben (126).

Aufgrund des Funktionsmechanismus der Serumtransaminasen, die Leberschädigungen aller Art, nicht nur die durch das Hepatitisvirus bedingten anzeigen, ist es nicht zu erwarten, daß alle Spender mit pathologischem Enzymwert auch Träger dieses Virus sind. Untersuchungen über das Hepatitisrisiko von Transfusionsblut mit erhöhtem Transaminasespiegel wurden bisher von BANG et al. (siehe Tab. 13), CREUTZFELDT et al. (siehe Tab. 14) sowie BRANDT et al. durchgeführt.

	n	Ikt. Hepatitis % pro Empf.
Spender GOT < 19 IE	603	1,5
Spender GOT < 48 IE	624	3,5
Spender GOT > 48 IE	144	5,5

Tab. 13: Häufigkeit der ikterischen Hepatitis nach Transfusion von Blut mit verschiedenen GOT Werten. Nach BANG et al. (9)

	n	Ikt. Hepatitis % pro Empf.
Spender GPT < 20 IE	295	3,4
Spender GPT > 20 IE	247	6,1
Spender GPT > 30 IE	55	10,9
Spender GPT > 40 IE	32	12,5
Spender GPT > 50 IE	11	36,4

Tab. 14: Häufigkeit der ikterischen Hepatitis nach Transfusion von Blut mit verschiedenen GPT Werten. Nach CREUTZFELDT (22)

Beide Untersuchungsreihen lassen keinen Zweifel daran, daß mit steigendem Transaminasewert im Blut eines Spenders das Hepatitisrisiko für den Empfänger größer wird.

BRANDT et al. kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Transaminasebestimmung in den Niederlanden nicht geeignet sei, die Transfusionshepatitis zu verhüten. Immerhin lag bei Empfängern von Blut mit normalem GPT Wert die Hepatitisinzidenz etwa achtmal niedriger als bei Empfängern von Blut mit pathologischen GPT-Werten (16).

Daß aber auch die Transaminasen nicht jeden Zustand einer Virämie anzeigen, geht eindeutig aus den Untersuchungen von CREUTZ, FELDT und BANG hervor. So trat auch bei Übertragung von Blut mit normaler GPT bzw. GOT noch bei 3,4% bzw. 1,5% der Transfundenen eine ikterische Hepatitis auf (siehe Tab. 14 bzw. 13). Auch dieser Befund spricht sehr dafür, daß es Spender gibt, die das Hepatitisvirus in ihrem Blut führen, ohne daß irgendeine Leberschädigung vorliegt. Da aber Hepatitiskeimträger, bei denen eine Virämie besteht, nur dann durch Transaminasebestimmung erfaßbar sind, wenn eine Schädigung der Leber vorliegt, sind gesunde Virusträger im Augenblick weder mit dieser noch mit irgendeiner anderen Methode auffindbar.

Weiterhin wurde festgestellt, daß auch in der frühen Inkubationszeit während einer bereits bestehenden Virämie noch nicht mit einer erhöhten Serumtransaminaseaktivität zu rechnen ist (88, 151, 22, 154, 51). HÄSSIG konnte allerdings nachweisen, daß Inkubationskeimträger bei der Übertragung von Transfusionshepatitiden keine größere Rolle spielen (49). Möglicherweise lassen sich noch mehr leberkranke Blutspender erfassen, wenn der nach bisheriger Ansicht ausreichende maximale Normalwert der Transaminasen (20 IE) heruntergesetzt wird. Wie schon ausgeführt wurde, müssen nach den neuesten Mitteilungen bei KREUTZ Werte von mehr als 12 IE für GOT und GPT als pathologisch angesehen werden. Wie viele Spender Werte gerade in diesem Bereich aufweisen, zeigen Untersuchungen von HAUSSMANN (53) bei 152 972 Blutspendern. 4,7% der Untersuchten hatten Werte über 20 IE, aber bereits 7,1% mehr als 17 IE.

Neben den Serumtransaminasen empfiehlt KAZMEIER bei der Blutspenderauswahl auch die Anwendung der Laktatdehydrogenase (LDH), da deren Aktivität nach einer Hepatitis besonders lange erhöht bleibt (78). Auch beim Vorliegen einer Metastasenleber zeigt sie pathologische Werte.

Der Wert der klassischen Leberfunktionsproben beschränkt sich hauptsächlich auf die Diagnose chronischer Leberschädigungen, da hier weniger die Störung der Membranfunktion als der Defekt im endoplasmatischen Retikulum einschließlich der Eiweißsynthese und der Hypergammaglobulinämie im Vordergrund steht. Neben der Störung bei der BSP Ausscheidung fällt besonders der Abfall der Cholinesterase, des Albumins und der Gerinnungsfaktoren im Plasma auf (138). Besonders die BSP Retentionsprobe ist wertvoll zur Feststellung chronischer Lebererkrankungen (153, 44, 138). STAMPFLI berichtet, daß der BSP Test bei der Untersuchung leberkranker Blutspender noch die beste Korrelation zur GPT gezeigt habe (160).

Die Spezifität von Thymoltest (7, 160, 126, 144, 163) und Cephalin-Flockungsreaktion (144, 163) ist gering einzuschätzen. Die folgenden Proben wurden bisher noch nicht zur Spenderauswahl angewandt, seien aber hier genannt. Der Radio-Bengalrosatest ist nach den Untersuchungen von LANGER et al. bei der Erkennung chronischer Hepatitiden und Leberzirrhosen den Serumlabilitätsproben signifikant überlegen (90), während der Hämagglutinationstest besonders im Frühstadium sowie der akuten Phase der Hepatitis gute Erfolge zeigte (113, 106, 54, 169).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es bisher keinen spezifischen Test auf bakteriologischer, immunologischer oder laborchemischer Grundlage gibt, mit dem man die Anwesenheit des Hepatitisvirus im Blut von Spendern entdecken kann. Mit Hilfe der Serumtransaminasenbestimmung dürfte es aber gelingen, Fälle von anikterischer Hepatitis, chronischer Hepatopathie und einen Teil der Inkubationskeimträger anhand ihrer Leberschädigung zu erfassen und vom Spenden auszuschließen.

Neben den Leberschäden, die auf das Hepatitisvirus zurückgehen (sie machen etwa 50% aus) und zumindest in vielen Fällen mit einer Virämie verbunden sein dürften, werden aber auch solche anderer Genese erfaßt; meist handelt es sich hierbei um Leberverfettungen. Die Ursache der Hepatopathie kann nur durch eine Leberbiopsie geklärt werden, die sich aber erfahrungsgemäß nicht immer durchführen läßt. Es empfiehlt sich daher, von vornherein alle Personen mit erhöhten Transaminasewerten vom Blutspenden auszuschließen.

Die Gesellschaft für Chirurgie hat in ihrer Resolution vom 23.4.1965 die Konsequenz aus den bisherigen Beobachtungen gezogen und Blut von Spendern mit einer GPT Aktivität von über 17 IE als für Transfusionen nicht verwendbar erklärt (111).

Es darf aber nicht vergessen werden, daß gesunde Keimträger auch mit dieser Methode nicht erfaßt werden können und daher Blut mit normaler GPT keine Garantie bietet, frei von Hepatitisvirus zu sein.

n) Erfassung lebergesunder Virusträger unter den Blutspendern

Besonders HÄSSIG (49, 48) hat wiederholt auf die Existenz sogenannter Kontaktkeimträger hingewiesen. Es handelt sich hierbei entweder um Personen, die niemals an Hepatitis erkrankten, aber trotzdem das Hepatitisvirus in ihrem Blut führen, oder um Personen, die auch nach völliger morphologischer, klinischer und laborchemischer Ausheilung einer ikterischen oder anikterischen Hepatitis Virusträger geblieben sind (81, 22). Wie schon erwähnt, muß auch nach völliger Ausheilung einer Serumhepatitis mit einer Virämie von bis zu 5 Jahren gerechnet werden. Die Bedeutung der Kontaktkeimträger in bezug auf die Übertragung von Transfusionshepatitiden schätzt HÄSSIG recht hoch ein.

Die im Augenblick einzige Methode zur Erfassung lebergesunder Virusträger besteht in der Ermittlung von Mehrfachübertragungen durch denselben Spender, auch rückläufige Analyse genannt (auf diese Weise werden nebenbei auch leberkranke Träger des Hepatitisvirus gefunden) (22, 11).

In den USA wurde 1961 ein Hepatitisüberwachungsprogramm eingerichtet, über das vor allem MOSLEY berichtete (114). Sämtliche in den Vereinigten Staaten auftretenden Virushepatitiden werden einer Zentrale gemeldet. Dann kann anhand der Unterlagen nach dem etwaigen Vorliegen einer Bluttransfusion in der Krankengeschichte des Patienten nachgeforscht werden. Eine Routine-Katamnese aller transfundierten Patienten auf etwa folgende Hepatitiden hält MOSLEY für praktisch undurchführbar, da diese Maßnahmen die personellen und geldlichen Möglichkeiten weit übersteige.

1961 wurden durch die Hepatitisüberwachungsvereinigung von New Jersey 2 Gelbsuchtkranke entdeckt, die das gleiche gepoolte Trockenplasma erhalten hatten. Trotz einiger Schwierigkeiten konnten sämtliche Empfänger des Plasmas festgestellt werden. Insgesamt waren 12 Transfusionshepatitiden aufgetreten. Daraufhin wurden die restlichen 69 Einheiten des Plasmas aus dem Verkehr gezogen und dadurch vermutlich fünf weitere Hepatitisfälle verhindert (1).

Die Bemühungen von CREUTZFELDT, durch die Ermittlung von Mehrfachübertragungen gesunde Virusträger zu erfassen (22), blieben erfolglos; erschwerend für die Nachforschungen wirkte sich aus, daß etwa aufgetretene posttransfusionelle Hepatitiden vom nachbehandelnden Arzt nicht regelmäßig der Blutbank gemeldet werden. Die gewissenhafte Meldung aller Hepatitiden bei transfundierten Patienten ist aber neben der Führung genauer Empfänger- und Spenderlisten die unbedingte Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung der rückläufigen Analyse.

Genaugenommen müßten auch alle posttransfusionellen anikterisch verlaufenden Hepatitiden zur Meldung gebracht werden. Ein derartiger Krankheitsverlauf läßt sich jedoch nur durch regelmäßige posttransfusionelle Transaminaseuntersuchungen erfassen (22). Bei einer routinemäßigen Einführung dieser Methode ließe sich auch die Prognose der ikterischen Transfusionshepatitis verbessern, da diese Fälle dann bereits im Stadium der Inkubationszeit entdeckt würden.

o) Versuche, das Hepatitisvirus im gewonnenen Spenderblut zu inaktivieren

Diese Versuche erstrecken sich hauptsächlich auf das Blutplasma. Anfänglichen Erfolgsmeldungen nach Anwendung von UV-bestrahltem Plasma (125, 12) folgten bald gegenteilige Beobachtungen (31, 50, 145, 115, 1, 70).

Auch bei Verwendung von nitrogenem Senfgas oder Propiolactone konnte das Hepatitisvirus in gepooltem Plasma nicht sicher abgetötet werden (96).

Sehr günstig scheint nach neueren Berichten von LO GRIPPO eine Kombinationsbehandlung mit UV-Bestrahlungen und Propiolactone zu sein; nach Infusion von derartig behandeltem Plasma trat unter 425 Empfängern kein einziger Fall von Transfusionshepatitis auf (97). Dieser Erfolg muß noch bestätigt werden.

Ähnliches gilt für eine Meldung aus jüngster Zeit: HUGGINS berichtete, daß nach der Transfusion von insgesamt 2229 Einheiten Gefrierblut kein einziger Empfänger an Hepatitis erkrankte. Die Konserven waren vor dem Prozeß des Einfrierens einer Blutwäsche unterzogen worden, auf die der Autor dieses günstige Ergebnis zurückführt (65).

Widersprechend sind die Beobachtungen über den Wert des Storage, d.h. die etwa sechsmonatige Lagerung des Plasmas bei Zimmertemperatur (4, 116), wobei die Dauer der Lagerung sowie die Raumtemperatur eine Rolle spielen (3, 64). Abgesehen von wertmindernden Veränderungen des Plasmas (8, 153) scheint das Hepatitisvirus nicht völlig inaktiviert zu werden (116, 134).

Wie schon erwähnt, lassen sich im Augenblick nur Humanalbumin und Kälte-Äthanol-fraktioniertes Gamma-Globulin frei von Hepatitisvirus herstellen. Nach AACH (1) liegen die Herstellungskosten dieses Humanalbumins nicht mehr über denen von gepooltem Plasma.

p) Gamma-Globulin-Prophylaxe

Der Wert der Gamma-Globulin-Prophylaxe zur Verhütung bzw. Unterdrückung der epidemischen Hepatitis ist seit langem bekannt (153, 132, 112, 87, 79). Die Meinungen über die Höhe der anzuwendenden Dosis sind uneinheitlich, i.a. werden 0,06 ml pro kg Körpergewicht empfohlen (84, 165).

Autor	Art der Prophylaxe	ikterische TFH				mittl. Zahl d. Transf. p. Empf.
		ohne Prophyl. Empf.	% Ikter.	mit Prophyl. Empf.	% Ikt.	
GROSMAN u. Mit. (45)	2x je 10 ml G.G.*) 1. b. Aufn. 2. 4 Wochen später	384	8,9	384	1,3	?
DUNCAN u. Mit. (32)	10 ml GG b. Aufnahme	2374	0,9	2406	1,2	?
CSAPO u. Mit. (27)	8 ml GG kg KG bei Transfusion	205	7,3	182	0,55	5,5
TORII u. Mit. (168)	10 ml GG alle 4 Wochen für 3-4 Monate od. 15 ml sofort nach Trsf. u. 4 Wochen spät.	-	-	63	0	?
MIRICK u. Mit. (110)	2-3x 10 ml GG 1. vor und od. nach Trsf. 2. 4 Wochen später	816	4,04	774	1,55	4,5
HOLLAND u. Mit. (62)	10 ml GG bei Trsf. u. 4 Wochen spät.	83	7,2	84	13,1	25

GG = Gamma-Globulin

Tab. 15: Ergebnisse einer Gamma-Globulin-Prophylaxe zur Verhütung der Transfusionshepatitis (nach CREUTZFELDT 25)

Tabelle 15 zeigt die unterschiedlichen Erfolge einer Gamma-Globulin-Prophylaxe zur Verhütung der Transfusionshepatitis; das dürfte vor allem auf die nicht einheitliche Methodik bei der Gamma-Globulin-Anwendung zurückzuführen sein. Drei Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen: Die Quantität und die zeitliche Staffelung der Gamma-Globulin-Gabe sowie die Anzahl der transfundierten Einheiten.

Bei einer Bluttransfusion ist die Menge der etwa übertragenen Viren besonders groß (22, 117), auf jeden Fall größer als bei einer Infektion mit dem Virus A bei der epidemischen Hepatitis. Da bei dieser Gamma-Globulin-Mengen von 0,06 ml pro kg Körpergewicht (das wären bei einem Gewicht von 70 kg 4,2 ml) für einen ziemlich sicheren Schutz ausreichen, erscheint es folgerichtig, daß zur Neutralisation der größeren Viruszahl im Blut eines Transfundierten auch wesentlich größere Mengen Gamma-Globulin benötigt werden. Nach den bisherigen Erfahrungen sollten mindestens je 10 ml im Abstand von 4 Wochen gegeben werden, also insgesamt 20 ml, während 10 ml nach den Erfahrungen von DUNCAN nicht ausreichen dürften. Wie die Ergebnisse von HOLLAND gegenüber denen von MIRICK zeigen, scheinen jedoch 20 ml bei Massivtransfusionen wirkungslos zu sein; die prophylaktisch gegebene Menge Gamma-Globulin muß also der Anzahl der transfundierten Einheiten angepaßt, in diesen Fällen daher wahrscheinlich erhöht werden. Bei dem Beobachtungsgut von HOLLAND handelte es sich um Patienten, die bei Herzoperationen durchschnittlich 25 Transfusionen erhalten hatten; bei den Empfängern von weniger als 3 Transfusionen trat kein Fall von Transfusionshepatitis auf. Bei MIRICK waren den Patienten durchschnittlich 4,5 Einheiten übertragen worden, und bei ihm findet sich eine Abnahme der ikterisch verlaufenen Transfusionshepatitiden, während die Zahl der anikterischen Fälle gleichblieb. Da auch TORII und SAPO sowie ALLEN (2) mit überhöhten Dosen Gamma-Globulin eindeutige Erfolge hatten, scheint der Faktor Quantität eine nicht unbedeutende Rolle für den Wert der Gamma-Globulin-Prophylaxe zu spielen.

Neben der Dosierung muß auch die zeitliche Staffelung beachtet werden. Nach den Erfahrungen von MIRICK war eine Gamma-Globulin-Gabe vor dem Transfusionstermin wertlos, möglicherweise deshalb, weil bei einer Halbwertszeit des injizierten Gamma-Globulin von 20-30 Tagen der Antikörpertiter nach 3 Wochen nicht mehr zur Virusneutralisation ausreichte. Erfahrungsgemäß ist auch der Wert der Gamma-Globulin-Prophylaxe zur Verhütung einer epidemischen Hepatitis an eine richtige zeitliche Dosierung gebunden (153, 87).

Inzwischen gelang es, Gamma-Globulin-Präparate herzustellen, die frei sind von Aggregaten, wie sie bei der Fraktionierung entstehen, und die intravenös gegeben werden können. Durch den direkten Kontakt zu den Hepatitisviren erhofft man sich bessere Erfolge.

CREUTZFELDT (25) berichtete über seine Erfahrungen mit einem derartigen Präparat, dem Gamma-Venin^(R) der Behringwerke. Jeder Konserve wurden vor der Transfusion je 10 ml Gamma-Venin hinzugefügt. Die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich noch 4 Wochen nach der Transfusion 0,1 ml/kg Körpergewicht Gamma-Globulin i.m. Bei den Empfängern wurden sodann über 6 Monate die Transaminasen bestimmt, um auch anikterisch verlaufende Fälle erfassen zu können. In der nichtgeschützten Gruppe von 151 Patienten, die 1-3 Blutkonserven erhalten hatten, traten insgesamt 16 Transfusionshepatitiden auf (10,6%), davon verliefen 4 ikterisch (2,6%). In der mit Gamma-Venin allein bzw. zusätzlich mit herkömmlichem Gamma-Globulin vorbehandelten Gruppe von 100 Patienten wurde in 4 Fällen eine anikterische Hepatitis festgestellt. Drei der Erkrankten gehörten zu der Gruppe, die neben Gamma-Venin noch Gamma-Globulin bekommen hatten, so daß der Autor diese zusätzliche Gabe für überflüssig hält.

Die Gamma-Venin-Prophylaxe könnte also die Inzidenz der posttransfusionellen Hepatitis eindeutig senken, und zwar sowohl der ikterischen wie auch anikterischen Verlaufsform, wobei besondere Beachtung verdient, daß die aufgetretenen anikterischen Fälle einen milden, kurzen und komplikationslosen Verlauf zeigten, was nach den früheren Erfahrungen des Autors keineswegs die Regel ist (26).

Für eine routinemäßige Prophylaxe aller Transfundierten reichen die vorhandenen Gamma-Globulin-Vorräte bei weitem nicht aus. So hat GIBSON ausgerechnet, daß bei einer Prophylaxe aller Transfusionsempfänger über 40 Jahren für jede transfundierte Blutkonserve 1 1/2 weitere zur Verfügung stehen müßten, um den Empfänger mit dem daraus gewonnenen Gamma-Globulin gegen die erste Konserve schützen zu können (40).

Damit ergibt sich die Notwendigkeit, die Gabe von Gamma-Globulin auf einen Personenkreis zu beschränken, der durch das Auftreten einer Transfusionshepatitis in besonderem Maße gefährdet wird. Nach MIRICK (110) trifft dies vor allem für ältere Frauen mit chronischen Krankheiten zu, ebenso für Schwangere. Nach übereinstimmenden Berichten sind praktisch alle älteren Patienten in wesentlich stärkerem Maße durch die Folgen einer posttransfusionellen Hepatitis gefährdet (siehe Tabelle 8 u. 9). CREUTZFELDT (25) schlägt vor, eine Gamma-Globulin-Prophylaxe, speziell auch mit Gamma-Venin, nur bei Fällen mit einer begrenzten Anzahl von Transfusionen durchzuführen, dem ihr Wert sei bei Massivtransfusionen im Augenblick fragwürdig. Auch sollten Patienten, bei denen sich eine Transfusion von besonders hepatitisverdächtigen Blutprodukten wie Fibrinogen nicht umgehen läßt, geschützt werden (2).

D. ZUSAMMENFASSUNG

a) Münchner Ergebnis

Die Inzidenz der ikterischen Transfusionshepatitis an der I. Medizinischen Universitätsklinik München betrug im Jahre 1965 - bezogen auf die Zahl der Empfänger - 0,72% und 0,094%, bezogen auf die Zahl der transfundierten Einheiten.

b) Allgemein

1. Nach einer Erörterung der Ereignisse und Erfahrungen, die zur Aufstellung des Begriffes "Transfusionshepatitis" führten, wurde die starke Zunahme der Zahl der verabreichten Bluttransfusionen an einigen Beispielen dargelegt. Der Begriff

2. Transfusionshepatitis wurde definiert und auf die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung hingewiesen.
 3. Es ist damit zu rechnen, daß im Augenblick etwa 2 - 3% aller Transfusionsempfänger an einer ikterischen Hepatitis erkranken.
 4. Die Anwendung der Serumtransaminasen als klinisches Diagnostikum hat es erlaubt, erstmals nähere Angaben über das Auftreten anikterisch verlaufender, posttransfusioneller Hepatitiden zu machen. Nach den bisherigen Berichten tritt sie bei 6,3% bis 59% aller Transfundierte auf, damit liegt ihre Inzidenz wesentlich über der der ikterischen Verlauf-form.
- Die Gesamtinzidenz der Transfusionshepatitis erreicht nach den vorliegenden Meldungen Werte zwischen 10% und 65%, d.h., von 100 Transfusionsempfängern werden mindestens 10 an einer posttransfusionellen Hepatitis erkranken.
5. Der Anteil der Transfusionshepatitis an der Gesamtheit aller Virushepatitiden (jeweils nur auf die ikterischen Fälle bezogen) ist starken Schwankungen unterworfen; es wurden Zahlen zwischen 5% und 12% genannt.
 6. Die angegebenen Inzidenzzahlen der Transfusionshepatitis zeigen nicht unbeträchtliche Abweichungen. So wurde in der Schweiz nur bei 0,1 bis 0,2% der Transfundierte eine ikterische Hepatitis gefunden, während dies in Tokio bei 5,7% der Fall war.

Für die USA reichen die Angaben von 0,26 bis 4,04%. Diese starken Schwankungen lassen sich auf eine Reihe von Faktoren zurückführen, die die Inzidenzzahlen in wechselndem Maße beeinflussen. Neben den individuell abweichenden Methoden bei der Spenderauswahl, den Schwierigkeiten bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des Krankheitsbildes, der verschiedenen Methodik zur Ermittlung der an Transfusionshepatitis Erkrankten sowie uneinheitlicher Berechnungsmethoden spielen besonders die Anzahl der transfundierten Einheiten und der Grad der Durchseuchung der Bevölkerung -

damit auch der Spender - mit dem Hepatitisvirus eine Rolle. Auch muß berücksichtigt werden, ob das Blut von Berufsspendern oder Freiwilligen stammte und welche Art von Blutfraktion übertragen wurde.

Empfänger von Massivtransfusionen sind einem erhöhten Hepatitisrisiko ausgesetzt. Die Gesamtinzidenz erreicht bei mehr als 10 Transfusionen Werte von etwa 25%, 7 - 8% verlaufen ikterisch. Bis zu einem Grenzwert, der zwischen 3 und 6 Blutkonserven liegt, steigt das Hepatitisrisiko praktisch linear zur Anzahl der transfundierten Einheiten an, um dann nicht mehr im gleichen Maße zuzunehmen. Dieses Einpendeln der Inzidenzkurve nach relativ steilem Beginn auf einem hohen Niveau läßt sich durch den Umstand erklären, daß mit steigender Zahl der übertragenen Einheiten jeder dieser Einheiten ein ständig abnehmendes Hepatitisrisiko zuzuordnen ist. Der Grund dieses Phänomens ist nicht bekannt, doch scheint es möglich, daß durch die große Anzahl inokulierter Antikörper eine gewisse immunologische Stabilität beim Empfänger erreicht wird.

Dagegen üben weder Rasse, Alter noch Geschlecht einen Einfluß auf die Häufigkeit posttransfusioneller Hepatitiden aus.

7. Frei von Hepatitisvirus können im Augenblick nur Humanalbumin und durch Äthanolfraktionierung gewonnenes Gamma-Globulin hergestellt werden. Solange gepooltes Plasma verwendet wird, treten ikterische Transfusionshepatitiden zwei- bis dreimal häufiger auf als nach Übertragung von Vollblut. Nur bei Verwendung von Einzelspenderplasma liegt das Hepatitisrisiko nicht mehr über dem des Vollblutes.

Auch nach Transfusion von Serum, Erythrozyten, Thrombin und Zink-gefälltem Gamma-Globulin wurden Hepatitiden beobachtet. Besonders gefährlich scheint Fibrinogen zu sein, nach dessen Übertragung zwischen 6 und 44% der Empfänger an Gelbsucht erkrankten.

8. Da die Frage noch offen ist, ob bei Transfusionshepatitiden mit einer für das Virus B uncharakteristisch kurzen Inkubationszeit nicht das Virus A übertragen wurde, und da für alle bisherigen Isolierungs- und Züchtungsversuche des Hepatitisserregers das Virus A Verwendung fand, wurde auch auf dessen immunologische Eigenschaften eingegangen.

Züchtung und Isolierung des Virus A sind in letzter Zeit mehrfach gelungen. Seine Größe wird mit 12 - 18 m μ angegeben, die des Virus B auf etwa 26 m μ geschätzt. Die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung der Hepatitis-erreger wird diskutiert. Die Viren sind außerordentlich resistent, überstehen eine 4stündige Erhitzung auf 60°C und werden erst nach 10stündigem Erhitzen bei der gleichen Temperatur mit Sicherheit inaktiviert. Zur Infektion reichen bereits Mengen von 0,001 bis 0,0005 ml verseuchten Blutes aus.

Die von der Weltgesundheitsorganisation angegebenen Richtzeiten für die Dauer der Inkubationsperiode (Virus A 15 - 40 Tage; Virus B 60 - 160 Tage) wurden von den praktischen Erfahrungen nicht immer bestätigt. Etwa 1/3 aller Transfusionshepatitiden weist Inkubationszeiten von weniger als 45 Tagen auf, während bei der epidemischen Hepatitis solche von 56 Tagen Dauer vorkommen können. Andererseits wurde das Auftreten einer Gelbsucht bis zu 300 Tage nach der Übertragung von Blut beschrieben.

Beim Vorliegen einer posttransfusionellen Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit sollte nicht nur an eine mögliche Übertragung des Virus A gedacht werden, sondern auch an andere Faktoren, die einen Einfluß auf die Dauer dieses Zeitraums nehmen. Hier wären neben dem Vorkommen verschiedener Virus B Strains, Virulenzschwankungen und der Größe der Infektionsdosis vor allem die Resistenzlage des Transfusionsempfängers zu nennen.

Während Virus B bisher nur im Blut nachgewiesen werden konnte, kommt Virus A auch im Stuhl und möglicherweise auch im

Urin von Erkrankten vor. In der akuten Phase der Erkrankung sowie auch im Anfang der Rekonvaleszenzzeit liegt eine Virämie vor. Dann verschwindet das Virus A aus dem Organismus, während Virus B unter Umständen sogar nach völliger Ausheilung der Hepatitis noch bis zu 5 Jahre im Blut des Betroffenen verbleibt. Hier findet sich der Erreger der Serumhepatitis auch während der ganzen, meist langen Inkubationszeit, während Virus A erst etwa 2-3 Wochen nach der Infektion im Blut erscheint. Mehrere Beobachtungen machen es glaubhaft, daß bei Hepatitikern mit protrahiertem oder chronischem Krankheitsverlauf während der ganzen Zeit der Erkrankung eine persistierende oder zumindest intermittierende Virämie, sei es nun des Virus A oder B, vorliegt.

Einiges spricht dafür, daß das Überstehen einer epidemischen Hepatitis lebenslängliche Immunität gegenüber dieser Hepatitisform hinterläßt. Aufgrund von Freiwilligenversuchen werden ähnliche Verhältnisse auch bei der Serumhepatitis angenommen. Eine gekreuzte Immunität wurde bisher nie beobachtet. Noch ungeklärt ist die Frage, ob für das Bestehen einer Immunität die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern verantwortlich zu machen ist. In einer Versuchsreihe erkrankten auch Personen mit einem hohen Antikörperspiegel bei einer Reinfektion erneut an Hepatitis.

Die immunologischen Forschungen sind durch die geglückte Züchtung des Virus A ein gutes Stück weitergekommen. Es wurde festgestellt, daß mehrere Spielarten dieses Virus vorkommen. Erstmals wurden, zum größten Teil erfolgreich, Cutanteste mit formolisiertem Virus bei Hepatitispatienten durchgeführt, ebenso die Komplementbindungsreaktion und der Hämagglutinationstest. Es scheint möglich, Vacczine und Impfstoffe herzustellen, wenngleich die Versuche sehr zeitraubend und kostspielig sind.

9. Unter den Blutspendern, die das Virus A übertragen können, kommt wahrscheinlich den gesunden Keimträgern, die weder klinische noch biochemische Zeichen einer Leberschädigung

zeigen und nie eine Gelbsucht hatten, die größte Bedeutung zu. Sie sind sehr schwer zu erfassen, ihr Anteil in der Bevölkerung wird auf 0,5 - 3% geschätzt.

10. Die Prognose der ikterischen Transfusionshepatitis ist mit einer Letalität von etwa 12% gegenüber den 0,1 bis 0,2% Todesfällen bei epidemischer Gelbsucht als ausgesprochen ungünstig zu bezeichnen. Wahrscheinlich spielen dabei neben der großen inokulierten Virusmenge das höhere Alter der Transfundierten sowie das Vorliegen einer Grundkrankheit eine in ihrem Ausmaß allerdings schwer bestimmbare Rolle. Im Gegensatz hierzu befällt die epidemische Hepatitis vor allem junge und vorher gesunde Personen. Weiterhin ist beim Vorliegen einer Virushepatitis mit dem Auftreten zum Teil ernster Komplikationen zu rechnen.
11. Die anikterische Transfusionshepatitis, die viel häufiger auftritt, als bisher angenommen wurde, zeigt einen leichteren Verlauf als die ikterischen Fälle, wobei sich jedoch hinter schwach ausgeprägten oder praktisch ganz fehlenden klinischen Symptomen nicht selten schwere Leberschädigungen verbergen können. Die Bedeutung dieser Erkrankung liegt darin, daß sich durch sie ein Teil der Bevölkerung Immunität erwirbt und zu klinisch stummen Virusträgern werden kann. Auch ist es möglich, daß der Prozeß bei Nichtausheilung bis zur Zirrhosebildung fortschreitet. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind anikterisch verlaufende Hepatitiden ätiologisch für die Gruppe der Leberzirrhosen unbekannter Ursache verantwortlich, die mit 30% in allen Zirrhosestatistiken geführt wird. Nur bei frühzeitiger Erkennung der anikterischen Hepatitis ist die Prognose als günstig zu bezeichnen, da nur dann die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden können. Die augenblicklich sicherste Methode zur Erfassung anikterisch erkrankter Transfusionsempfänger besteht in der Durchführung biochemischer Nachkontrollen.
12. Eine Differentialdiagnose zwischen posttransfusionellen und andersartig verursachten Serumhepatitiden ist lediglich allenfalls aufgrund der verschiedenartigen Anamnese möglich,

da nach dem augenblicklichen Wissensstand in allen diesen Fällen das Virus B übertragen wird.

Dagegen bestehen zwischen der Transfusionshepatitis und der epidemischen Gelbsucht nicht unbedeutende Abweichungen hauptsächlich in epidemiologischer und immunologischer Hinsicht, die eine D.D. beim gehäuftten Auftreten von Hepatitiden verhältnismäßig leicht machen. Desto schwieriger ist diese beim Vorliegen von Einzelerkrankungen, wobei als Hauptanhaltspunkte für die Diagnose die Anamnese des Patienten und die Länge der Inkubationszeit dienen. Da letztere nicht selten bei posttransfusionellen Hepatitiden unter 45 Tagen liegt, wird diskutiert, ob in diesen Fällen möglicherweise Virus A das auslösende Agens sein könne.

13. Das Virus A erfüllt alle Bedingungen, die bei einer möglichen Auslösung von Transfusionshepatitiden zu fordern sind. Die für diesen Erreger und damit für die epidemische Hepatitis typischen Eigenschaften wurden jedoch bisher bei posttransfusionellen Hepatitiden nie beobachtet, zumindest nicht in größerem Ausmaß. Auch wurde in Zeiten von Hepatitis-epidemien, in denen naturgemäß die Zahl der Virus A Keimträger ansteigt, bisher nur einmal eine eindeutige Zunahme der Transfusionshepatitiden festgestellt. Anhand einiger Beispiele wurde dargelegt, daß die Dauer der Inkubationszeit wahrscheinlich hauptsächlich von den immunologischen Eigenschaften des Empfängers abhängt und daß unter diesen Umständen auch nach Übertragung des Virus B der Intervall zwischen Infektionstermin und Manifestwerden der Erkrankung sehr kurz sein kann. Es spricht daher einiges dafür, daß auch Transfusionshepatitiden mit einer Inkubationszeit von weniger als 60 Tagen durch Virus B ausgelöst werden, wenngleich diese Frage im Augenblick nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden ist.
14. Das sicherste Mittel, die Inzidenz posttransfusioneller Hepatitiden zu senken, besteht in einer Einschränkung der Zahl der Bluttransfusionen. Bei der Prüfung der Indikation müssen strenge Maßstäbe angelegt werden. Das gilt besonders

für Einzeltransfusionen. In den Fällen, in denen eine Blutübertragung nicht zu umgehen ist, sollten möglichst Blutfraktionen mit einem geringen oder fehlenden Hepatitisrisiko verwendet werden. Die Spenderauswahl sollte sehr sorgfältig durchgeführt und hauptsächlich freiwillige Spender herangezogen werden. Das Für und Wider, Spender mit einer Gelbsuchtanamnese lebenslänglich auszuschließen, wurde diskutiert.

15. Die Berücksichtigung der Anamnese reicht oft nicht aus, um leberkranke Blutspender zu erfassen. Besonders chronische Hepatopathien werden oft nicht erkannt.

Die Bestimmung der Serumtransaminasen gestattet es, Leberschädigungen aller Art mit größtmöglicher Sicherheit festzustellen. Etwa bei 3 - 4% aller Blutspender wurden pathologische Werte gefunden. Wie biopsische Untersuchungen zeigten, ist etwa in der Hälfte der Fälle das Hepatitisvirus ätiologisch verantwortlich, in den Fällen mit anderer Genese handelt es sich meist um Leberverfettungen.

Daß in vielen Fällen die Leberschädigung auf den Erreger der Hepatitis zurückgeht und dabei nicht selten beim Spender eine Virämie vorliegt, zeigen Untersuchungen, aus denen eindeutig hervorgeht, daß mit wachsender Transaminaseaktivität des Spenderblutes das Hepatitisrisiko für den Empfänger immer größer wird. Es empfiehlt sich daher, alle Personen mit erhöhten Transaminasewerten vom Blutspenden auszuschließen, wobei der oberste Normalwert von 20 auf 12 IE herabgesetzt werden sollte.

16. Biochemische Untersuchungen erlauben nicht die Erkennung lebergesunder Virusträger unter den Blutspendern. Die im Augenblick einzige Möglichkeit zur Erfassung stiller Keimträger besteht in der Ermittlung von Mehrfachübertragungen durch denselben Spender. Diese Methode hat sich in einigen Fällen bewährt, setzt aber nicht geringe Aufwendungen in geldlicher und organisatorischer Hinsicht voraus.

17. Versuche, das Hepatitisvirus im Spenderblut zu inaktivieren, gelangen nur bei der Herstellung von Humanalbumin und auf dem Wege der Äthanolfraktionierung gewonnenem Gamma-Globulin. Die Bemühungen, das Virus insbesondere im Plasma abzutöten, schlugen fehl oder erbrachten lediglich Teilerfolge.
18. Der Erfolg der Gamma-Globulin-Prophylaxe zur Verhütung der Transfusionshepatitis wird nicht einheitlich beurteilt. Doch steht, besonders nach der Einführung auch intravenös anwendbarer Präparate, außer Zweifel, daß derart vorbehandelte Patienten nach Einzeltransfusionen wesentlich seltener an ikterischer und wahrscheinlich auch an ikterischer Transfusionshepatitis erkranken als nicht vorbehandelte Transfusionsempfänger. Voraussetzung ist, wenigstens bei den herkömmlichen Präparaten, eine ausreichende Menge von mindestens 20 ml und die richtige zeitliche Staffelung, d.h. Verteilung auf 2 Dosen von je 10 ml am Tag der Transfusion und 4 Wochen später. Möglicherweise ist das Versagen dieser Methode bei Massivtransfusionen auf quantitative Ursachen zurückzuführen.

E. LITERATUR

- (1) AACH, R.D., and D.G. ARONSON:
J. Amer. med. Ass. 193 (1965) 17
- (2) ALLEN, J.G.:
Am. J. Surg. 104 (1962) 292
- (3) ALLEN, J.G.:
Arch. Surg. 85 (1962) 875
- (4) ALLEN, J.G.:
Ref. bei P. DUBS (31)
- (5) ALLEN, J.G., D. DAWSON and W.A. SAYMAN:
J. Amer. med. Ass. 172 (1960) 100
- (6) ALLEN J.G., and W.A. SAYMAN:
J. Amer. med. Ass. 180 (1962) 1079
- (7) ALSEVER J.B., I.D. BARGER, D. PRIEST and J. LOVE:
Transfusion (Philad) 1 (1961) 288
- (8) AUERSWALD, W.:
Wien. med. Wschr. 104 (1954) 860
- (9) BANG, N.U., P. RUEGSEGGGER, A.B. LEY and J.S. LA DUE:
J. Amer. med. Ass. 171 (1959) 2303
- (10) BEESON, P.B.:
Lancet (1944) 814
- (11) BEHREND S W., und N. STEINHARDT:
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 207
- (12) BLANCHARD, M.:
J. Amer. med. Ass. 138 (1948) 341
- (13) BOLLER, R., und H. PARTILLA:
Münchn. med. Wschr. 106 (1964) 321
- (14) v. BORMANN, F.:
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 289
- (15) BRADLEY, W.H.:
Proc. Soc. Med. Lond. 39 (1946) 649
- (16) BRANDT, K.H., P.N. MEULENDIJK, N.J. POULIE, L. SCHALM,
M.J. SCHULTE, H.C. ZANEN and J. STREEF-
KERK:
Acta med. scand. 177 (1965) 321
- (17) BRÜHL, W.:
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 885
- (18) BRUCKNER, P., und G. FESZLER: Bibl. haemat. (Basel) 11
(1960) 178

- (19) CAPPS, R.B., and J. STOKES Jr.:
J. Amer. med. Ass. 149 (1952) 149
- (20) CAPPS, R.B., and J. STOKES Jr.:
J. Amer. med. Ass. 149 (1952) 557
- (21) CHALMERS, T.C., R.S. KOFF and G.F. GRADY:
Gastroenterology. 49 (1965) 22
- (22) CREUTZFELDT, W.: Der Internist, Jhgang. 7, Heft 1
(1966) 1
- (23) CREUTZFELDT, W., M. MATTHES, H. SCHMITT und K. BECK in:
W. KEIDERLING, Beiträge zur Inneren
Medizin. S. 617-630. Stuttgart: Schat-
tauer 1964
- (24) CREUTZFELDT, W., H. SCHMITT, J. RICHERT, K. KAISER und
M. MATTHES: Dtsch. med. Wschr. 87
(1962) 1801
- (25) CREUTZFELDT, W., H.-J. SEVERIDT, H. BRACHMANN, G. SCHMIDT
u. U. TSCHAEPE:
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 1905
- (26) CREUTZFELDT, W., H.-J. SEVERIDT, H. SCHMITT, E. GALLASCH,
H.J. ARNDT, H. BRACHMANN, G. SCHMIDT
u. U. TSCHAEPE:
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 1813
- (27) CSAPO, J., J. BUDAI, A. BARTOS und G. NYERGES:
Acta paediat. Acad. Sci. hung. 4 (1963)
195
- (28) DELKESKAMP, A., E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT:
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 188
- (29) DENNIG, H., und R. BRUCKMANN:
Münch. med. Wschr. 103 (1961) 1817
- (30) DRAKE, M.E.: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 80 (1952)
310
- (31) DUBS, P., H. FELLMANN, A. HÄSSIG, U. HEIM, U. PORTMANN,
W. SCHREINER und P. ZUMSTEIN:
Schw. med. Wschr. 84 (1954) 1187

- (32) DUNCAN, G.G.: Amer. J. Med. Sc. 213 (1947) 53
- (33) EDITORIAL: J. Amer. med. Ass. 119 (1942) 1110
- (34) EDITORIAL: J. Amer. med. Ass. 180 (1962) 1123
- (35) ESSEN, K.W., und LEMBKE:
Klin. Wschr. 27 (1949) 749
- (36) FINDLAY, G.M.: Brit. med. J. (1948) 988
- (37) FINDLAY, G.M., und F.O. McCALLUM:
Trans R. Soc. trop. Med. Hyg. 31 (1937)
297 and Proc. R. Soc. Med. 31 (1938)
799
- (38) FRANCIS, T. Jr., A.W. FRISCH and J. QUILLIGAN Jr.:
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 61
(1946) 276
- (39) FRANKE, K., und G.A. RAVEN:
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) 234
- (40) GIBSON, S.T.: J. Amer. med. Ass. 186 (1963) 272
- (41) GIBSON, S.T.; M.L. CROUCH and L.L. TAYLOR:
Hepatitis Frontiers, p. 317. Boston:
Little, Brown (1957)
- (42) GRADY, G.F., and T.C. CHALMERS:
Gastroenterology 46 (1964) 306
- (43) GRADY, G.F., and T.C. CHALMERS:
The New Engl. J. of Med. 271 (1964) 337
- (44) GROS, H., und W. HERZOG:
Münchn. med. Wschr. 105 (1963) 20
- (45) GROSSMANN, E.B., S.G. STEWARD and J. STOKES Jr.:
J. Amer. Med. Ass. 129 (1945) 991
- (46) GRÜN, L.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 566
- (47) GUTZEIT, K.: Münch. med. Wschr. 89 (1942) 161
- (48) HÄSSIG, A.: Fortschr. Med. 84 (1966), Nr. 6
- (49) HÄSSIG, A., B. v. RÜTTE und K. VETTIGER:
Schw. med. Wschr. 83 (1953) 487

- (50) HÄSSIG, A., R. HEIZ und K. STAMPFLI:
Schw. med. Wschr. 85 (1955) 614
- (51) HAMPERS, C.L., D. PRAGER and J.R. SENIOR:
New Engl. J. Med. 271 (1964) 747
- (52) HARDEN, A.G., J.A. BARONDESS and B. PARKER:
New Engl. J. Med. 253 (1955) 923
- (53) HAUSSMANN, H.G.: Ref. bei W. CREUTZFELDT (22)
- (54) HAVENS, W.P. Jr.: Arch. intern. Med. 106 (1960) 327
- (55) HAVENS, W.P. Jr.: Klin. Wschr. 34 (1956) 825
- (56) HAVENS, W.P. Jr.: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 58
(1945) 203
- (57) HEEPE, F.: Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1126 ref.
- (58) HEISTÖ, J., und J. JULSRUD:
Acta med. scand. 164 (1959) 349
- (59) HÖRSTEBROCK, R.: Klin. Wschr. 25 (1947) 904
- (60) HOENIGSBERG, P.: Münchn. med. Wschr. 93 (1951) 1977
- (61) HOFFMANN, R.: Referiert bei W. SIEDE (155)
- (62) HOLLAND, P., R.M. RUBINSON, P.J. SCHMIDT and A.G. MORROW:
J. Amer. med. Ass. 194 (1965) 4:31
- (63) HOLLAND, P., R.M. RUBINSON, P.J. SCHMIDT and A.G. MORROW:
Supplement II to Circulation, Vol. 31
and 32, p. 11-14
- (64) HOXWORTH, P.J., W.E. HAESLER and H. SMITH Jr.:
Surg. Gynec. Obst. 109 (1959) 38
- (65) HUGGINS, C.E.: Medical Tribune Nr. 12, Donnerstag,
7.4.1966
- (66) HUTCHINSON, D.L., G.B. ISKANDAR, P.C. GAFFNEY and N.G.
MAXWELL:
J. Amer. med. Ass. 194 (1965) 199
- (67) INTERNATIONAL COMMENTS:
J. Amer. med. Ass. 191 (1965) 780

- (68) INTERNATIONALER KONGRESS FÜR GASTROENTEROLOGIE IN LEYDEN -
Nordwijk aan Zee 1960.
Münch. med. Wschr. 102 (1960) 1310
- (69) JACOBI, J., und E. MERTENS:
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 1323
- (70) JAMES, G., R.F. KORNS and W.A. WRIGHT:
J. Amer. med. Ass. 144 (1950) 228
- (71) JANTSCHOW, W., und E. JORDANOW:
Zeitschr. der ges. Inn. Med. 18 (1963)
654
- (72) JEHN, Q.:
Dtsch. med. Wschr. (1885) 339; 354
- (73) JORDANOW, E., und W. JANTSCHOW:
Zeitschr. der ges. Inn. Med. 18 (1963)
122
- (74) JORDANOW, E., und W. JANTSCHOW:
Zeitschr. der ges. I. Med. 18 (1963)
564
- (75) JUNET, R., und W. JUNET:
Rev. méd. Suisse rom. 58 (1938) 537
- (76) KALK, H.:
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 1317
- (77) KALK, H., und E. WILDHIRT:
Die Krankheiten der Leber. In: Klinik
der Gegenwart Bd. VII S. 377. Urban u.
Schwarzenberg 1958
- (78) KAZMEIER, F.:
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 563
- (79) KLUGE, T.:
Acta med. scand. 174 (1963) 469
- (80) KREBS, H.J.:
Münchn. med. Wschr. 105 (1963) 919
- (81) KREBS, H.J., H. LINDNER, V. SACHS und J. WALTHER:
Medizin. Welt 1 (1961) 1342
- (82) KREBS, H.J., und P. SCHARENBERG:
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 1376
- (83) KREUTZ, F.H.:
Der Internist. Jhg. 7, Heft 1 (1966) 13

- (84) KRUGMAN, S.: New Engl. J. Med. 269 (1963) 195
- (85) KRUGMAN, S.: Ref. bei R.L. MAINWARING und G.G. BRUECKNER (101)
- (86) KRUGMAN, S., WARD, R., and J.-P. GILES:
Amer. J. Med. 32 (1962) 717
- (87) KRUGMAN, S., R. WARD, J.P. GILES and A.M. JACOBS:
J. Amer. med. Ass. 174 (1960) 823
- (88) KRUGMAN, S., R. WARD, J.P. GILES, O. BODANSKY and A.M. JACOBS:
New Engl. J. Med. 261 (1959) 729
- (89) KUBELKA, V.: Klin. Wschr. 38 (1960) 727
- (90) LANGER, H., K. HENNIG und M. STRIETZEL:
Zeitschr. der ges. Inn. Med. 19 (1964) 243
- (91) LEHANE, D.: Brit. med. J. 2 (1949) 572
- (92) LEHANE, D., KWANTES, C.M.S., M.G. UPWARD and D.R. THOMSON:
Brit. med. J. II (1949) 572
- (93) LEROY, G.V.: Med. Klinik 55 (1960) 2124
- (94) LESSER, M.F., and M.W. HAMOSKY:
J. Amer. med. Ass. 147 (1951) 727
- (95) LINDNER, H.: Zeitschr. der ges. Inn. Med. 17 (1962) 313
- (96) LO GRIPPO, G.A.: Am. N.Y. Acad. Sci. 83 (1960) 578
- (97) LO GRIPPO, G.A., B.R. WOLFROM and C.E. RUPE:
J. Amer. med. Ass. 187 (1964) 722
- (98) LÜRMANN, A.: Berl. klin. Wschr. (1885) 20
- (99) MACNALTY, A.S.: Annual Report C.M.O.: Ministry of Health 1937
- (100) MAIER, C.: Schw. med. Wschr. 89 (1959) 28
- (101) MAINWARING, R.L., and G.G. BRUECKNER:
J. Amer. med. Ass. 195 (1966) 437

- (102) MARKOFF, N.: Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 353
- (103) MARTIN, H.: Münchn. med. Wschr. 104 (1962) 2330
- (104) MATTHES, M.: Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 1936
- (105) MATTHES, M., und U. RIDERER:
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 1914
- (106) MCCOLLIN, R.W., V. BECH, P. ISACSON und J.T. RIORDAN:
Amer. J. Med. 27 (1959) 703
- (107) MEMORANDUM PREPARED BY MEDICAL OFFICERS OF THE MINISTRY
OF HEALTH:
Lancet I (1943) 83
- (108) v. MIKULICZ-RADECKI, F., und K.H. BRUNTSCH:
Münchn. med. Wschr. 103 (1961) 1896
- (109) MIRICK, G.S., and R.E. SHANK:
Tr. Am. Climat & Clin. A. 71 (1959) 176
- (110) MIRICK, G.S., R. WARD and R.W. MCCOLLUM:
New Engl. J. Med. 273 (1965) 59
- (111) MITTEILUNGEN: Münchn. med. Wschr. 107 (1965) 1852
- (112) MITTELMEIER, H.: Münchn. med. Wschr. 101 (1959) 1450
- (113) MORRISON, L.M., M. INONYE and R.E. HOYT:
Amer. J. Gastroenterol. 32 (1959) 467
- (114) MOSLEY, J.W.: J. Amer. med. Ass. 193 (1965) 1007
- (115) MURPHY, W.P., and W.G. WORKMANN:
J. Amer. med. Ass. 152 (1953) 1421
- (116) MURRAY, R.: J. Amer. med. Ass. 155 (1954) 13
- (117) MURRAY, R.: Ref. bei W. AUERSWALD (8)
- (118) MURRAY, R., W.C.L. DIEFENBACH, H. GELLER, N.C. LEONE and
F. RATNER:
N.Y. St. J. Med. 55 (1955) 1145
- (119) NEEFE, J.R.: Amer. int. Med. 31 (1949) 857
- (120) NEEFE, J.R., S.S. GELLIS and J. STOKES Jr.:
Amer. J. Med. I (1946) 3

- (121) NOELLE, R.: Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) 1549
- (122) OBERDORFER: Ref. bei W. CREUTZFELDT (22)
- (123) v.OLDERSHAUSEN, H.F.:
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 1328
- (124) v.OLDERSHAUSEN, H.F.:
Münchn.med. Wschr. 102 (1960) 1310
- (125) OLIPHANT, J.W., and HOLLAENDER, A.:
Publ. Health Report 61 (1946) 598
- (126) OLSON, E.S., R.P. JEWELL, D. ANDERSON and M. SCHLOSS:
Lancet II (1960) 320
- (127) O'MALLEY, J.P., H.M. MEYER Jr. and J.E. SMADEL:
Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 108 (1961) 200
- (128) PAUL, J.R., W.P. HAVENS Jr., A.B. SABIN and C.B. PHILIP:
J. Amer. med. Ass. 128 (1945) 911
- (129) POPPER, H.: Der Internist, Jhg. 7, Heft 1 (1966) 8
- (130) POPPER, H., und R. SCHAFFNER:
Die Leber. Stuttgart: Georg Thieme 1961
- (131) PRIMAVESI, K.A.: Beiträge zur Hygiene und Epidemiologie.
Hrsg. von H. HABS und J. KATHE. Leipzig:
Joh. Ambrosius Barth (1961)
- (132) QUESTIONS: J. Amer. med. Ass. 177 (1961) 463
- (133) RASCH, L.: Persönliche Mitteilung
- (134) REDEKER, A.G.: Gastroenterology 42 (1962) 475
- (135) REFERATE: Münchn. med. Wschr. 105 (1963) 1348
- (136) REPORT BY PROJECT ADVISORY COMMITTEE OF JOINT BLOOD
COUNCIL, Washington D.C.:
J. Amer. med. Ass. 165 (1957) 1135
- (137) REWERTS, G.: Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) 264
- (138) RICHTERICH, R.: Wien. med. Wschr. 113 (1963) 611
- (139) RIGHTSEL, W.A., and J.D. BOGGS:
J. Amer. med. Ass. 177 (1961) 671

- (140) ROEMER, G.B.: Dtsch. med. Wschr. 79 (1954) 1025
- (141) ROEMER, G.B.: Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1941
- (142) ROEMER, G.B.: Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 2081
- (143) ROEMER, G., und A. SALCHOW:
Diskussion: Dtsch. med. Wschr. 79
(1954) 1761
- (144) ROSENBERG, J.: New York J. Med. 57 (1957) 2522
- (145) SBOROV, V., B. GIGES and J.D. MANN:
Arch. Intern. Med. 92 (1953) 678
- (146) SCHMIDT, E., und F.W. SCHMIDT:
Enzymol. biol. clin. 3 (1963) 1
- (147) SCHMIDT, E., und E. WILDHIRT:
Ref. bei F.H. KREUTZ (83)
- (148) SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT und E. WILDHIRT:
Klin. Wschr. 36 (1958) 280
- (149) SCHÖN, H.: Med. Klinik 57 (1962) 946
- (150) SCHÖN, H., B. ENGLISCH und H. WÜST:
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 265
- (151) SCHÖN, H., und H. WÜST:
Ref. bei H.J. KREBS et al. (81)
- (152) SERGIEV, P.J.: Therap. Arkh. 18 (1940) 595
- (153) SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber- und der Gallen-
wege. 3. Auflage München: J.F. Lehmanns
Verlag 1966
- (154) SHIMIZU, Y., and O. KITAMOTO:
Gastroenterology 44 (1963) 740
- (155) SIEDE, W.: Virushepatitis und Folgezustände, 2. Auf-
lage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth
1958
- (156) SIEDE, W., und K. LUZ:
Klin. Wschr. 22 (1943) 70

- (157) SIEDE, W., und L. MEDING:
Klin. Wschr. 21 (1942) 1065
- (158) SPIELMANN, W.: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 123
- (159) SPÜHLER, O.: Schw. med. Wschr. 89 (1959) 25
- (160) STAMPFLI, K., A. NEIGER, H. MESSERLI, G. HALLE und R. RICHTERICH:
Schw.med. Wschr. 92 (1962) 511
- (161) STEINHARDT, N.: Münch. med. Wschr. 104 (1962) 1116
- (162) STOCKMANN, H.: Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) 980
- (163) STOKES, J. Jr.: J. Amer. med. Ass. 154 (1954) 1059
- (164) STOKES, J. Jr.: J. Amer. med. Ass. 172 (1960) 652
- (165) STOKES, J. Jr.: J. Amer. med. Ass. 176 (1961) 560
- (166) STOKES, J. Jr.; BLANCHARD, M., J.R. NEEFE, S.S. GELLIS and R. WADE:
J. Amer. med. Ass. 138 (1948) 336
- (167) 63. TAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT F. INNERE MEDIZIN:
Wiesbaden 29.4. - 2.5.1957
- (168) TORII, A., S. NAKANO and Y. MIYAZATO:
Xth Congr. of the Internat. Soc. of
Blood Transfusion, Stockholm 1964
- (169) TURNER, P., V.N. GHA, N. CROWLEY and S. SHERLOCK:
J. clin. Path. 15 (1962) 491
- (170) VETTER, K., und H.G. HEINRICH:
Zeitschr. der ges. Inn. Med. 15 (1960) 795
- (171) VISCHER, E.A.: Schw. med. Wschr. 83 (1953) 439 ref.
- (172) VOEGT, H.: Münchn. med. Wschr. 89 (1942) 76
- (173) WARD, R.S, KRUGMAN, J.P. GILES, A.M. JACOBI and O. BODANSKY:
New Engl. J. Med. 258 (1958) 407
- (174) WELLER, E.: Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 971

- (175) WILDHIRT, E.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 885
- (176) WILSON, C.: Practioner 173 (1954) 234
- (177) WORLD HEALTH ORGANIZATION (1953). Expert Commitee on Hepatitis:
1st Report. World Health Org. Techn.
Rep. Ser. No. 62

LEBENS LAUF

Ich ,Hans-Walter Karsten v. M e n g e s, wurde am 13.10.1940 in Königsberg /Pr. als Sohn des damaligen Hauptmanns Otto-Wilhelm v.Menges und seiner Frau Renate, geb. Plamböck, geboren . 1943 fiel mein Vater in Rußland, 1945 mußten wir Ostpreußen verlassen. Wohnorte in den nächsten Jahren waren Salzgitter, Sigmaringen, Friedrichshafen und München. Im Juli 1961 machte ich am Realgymnasium Starnberg das Abitur~~anten~~examen. Danach Beginn des Medizinstudiums an der Universität München, das ich im August 1968 mit dem Staatsexamen abschloß. Am 1.10. 1968 begann ich meine M.-A.-Zeit an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Tett - nang ,wo ich sechs Monate blieb. Es folgte vom 1.5.69 bis 31.12.69 die Ausbildung an der Inneren Abteilung des St. Vincenz-Krankenhauses in Paderborn. Vom 1.2.70 bis 31.5.70 arbeitete ich an der geb.-gyn.Abteilung des Clemens-August-Krankenhauses in Bitburg. Am 5.3. 70 erhielt ich die Approbation. Am 1.10. 70 begann ich meine Arbeit auf der Chirurgischen Abteilung des Rot-Kreuz-Krankenhauses in Bremen (Chefarzt Dr. Karitzky) . Das Votum für meine Doktor-Arbeit bei Herrn Professor Stich erhielt ich im Dezember 1970 ,die mündliche Prüfung bestand ich am 9.2.1971.

